

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Suboxone 2 mg/0,5 mg sublingvalne tablete
Suboxone 8 mg/2 mg sublingvalne tablete
Suboxone 16 mg/4 mg sublingvalne tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Suboxone 2 mg/0,5 mg sublingvalne tablete

Jedna sublingvalna tableta sadrži 2 mg buprenorfina (u obliku buprenorfinklorida) i 0,5 mg naloksona (u obliku naloksonklorid dihidrata).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna sublingvalna tableta sadrži 42 mg laktoze (u obliku hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

Suboxone 8 mg/2 mg sublingvalne tablete

Jedna sublingvalna tableta sadrži 8 mg buprenorfina (u obliku buprenorfinklorida) i 2 mg naloksona (u obliku naloksonklorid dihidrata).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna sublingvalna tableta sadrži 168 mg laktoze (u obliku hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

Suboxone 16 mg/4 mg sublingvalne tablete

Jedna sublingvalna tableta sadrži 16 mg buprenorfina (u obliku buprenorfinklorida) i 4 mg naloksona (u obliku naloksonklorid dihidrata).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna sublingvalna tableta sadrži 156,64 mg laktoze (u obliku hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Sublingvalna tableta

Suboxone 2 mg/0,5 mg sublingvalne tablete

Bijele heksagonalne bikonveksne tablete od 6,5 mm s oznakom „N2“ utisnutom s jedne strane.

Suboxone 8 mg/2 mg sublingvalne tablete

Bijele heksagonalne bikonveksne tablete od 11 mm s oznakom „N8“ utisnutom s jedne strane.

Suboxone 16 mg/4 mg sublingvalne tablete

Bijele okrugle bikonveksne tablete od 10,5 mm s oznakom „N16“ utisnutom s jedne strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Nadomjesno liječenje ovisnosti o opioidima u okviru medicinskog, socijalnog i psihološkog liječenja. Svrha naloksonske komponente jest odvratiti od namjerno pogrešne uporabe intravenskog primjenom. Suboxone je indiciran u odraslih i adolescenata starijih od 15 godina koji su pristali na liječenje ovisnosti.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje se mora provoditi pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju ovisnosti o opijatima.

Mjere opreza koje treba poduzeti prije uvođenja

Prije početka liječenja potrebno je odrediti o kojoj se vrsti opioda razvila ovisnost (tj. o kratkodjelujućim ili dugodjelujućim opiodima), koliko je vremena proteklo od posljednje uporabe opioda i stupanj ovisnosti o opiodima. Kako bi se izbjegla pojava naglog ustezanja uzrokovana buprenorfinom, uvođenje buprenorfina/naloksona ili samo buprenorfina treba provesti kada objektivni i jasni znakovi ustezanja postanu očigledni (dokazani npr. rezultatom na validiranoj Kliničkoj ljestvici za mjerenje ustezanja od opioda (engl. *Clinical Opioid Withdrawal Scale*, COWS) koji pokazuje blagi do umjereni stupanj ustezanja).

- Bolesnici ovisni o heroinu ili kratkodjelujućim opiodima moraju prvu dozu buprenorfina/naloksona uzeti kad se pojave znakovi ustezanja, ali ne prije nego što je proteklo najmanje 6 sati otkako je bolesnik posljednji put uzeo opiod.
- U bolesnika koji uzimaju metadon, dozu metadona treba smanjiti na najviše 30 mg dnevno prije započinjanja terapije buprenorfinom/naloksonom. Kada se započinje s terapijom buprenorfinom/naloksonom, potrebno je uzeti u obzir dugi poluvijek metadona. Prvu dozu buprenorfina/naloksona treba uzeti tek kad se pojave znakovi ustezanja, ali ne prije nego što je proteklo najmanje 24 sata otkako je bolesnik posljednji put uzeo metadon. Buprenorfin može pospješiti pojavu simptoma ustezanja u bolesnika ovisnih o metadonu.

Doziranje

Početak (uvođenje) terapije

U odraslih i adolescenata starijih od 15 godina preporučena početna doza iznosi 4 mg/1 mg, i ta se doza može ponavljati do najviše doze od 12 mg/3 mg 1. dana kako bi se minimizirali pretjerani simptomi ustezanja i zadržalo bolesnika na terapiji.

Kada se započinje liječenje, preporučuje se svakodnevno nadgledati uzimanje lijeka kako bi se osiguralo pravilno sublingvalno stavljanje filma i promatrati odgovor bolesnika na liječenje kako bi se na temelju kliničkog učinka lijek titirao na učinkovitu dozu.

Stabilizacija doze i terapija održavanja

Nakon uvođenja terapije 1. dana, bolesnika se titracijom mora brzo stabilizirati na odgovarajuću dozu održavanja kako bi se postigla doza koja će bolesnika zadržati na liječenju i suprimirati učinke ustezanja od opioda, a određuje se na temelju ponovne procjene kliničkog i psihološkog statusa bolesnika. Najviša pojedinačna dnevna doza ne smije premašiti 24 mg buprenorfina.

Doziranje rjeđe od jednom dnevno

Kada se postigne zadovoljavajuća stabilizacija, učestalost primjene lijeka Suboxone može se smanjiti na svaki drugi dan, u dozi dva puta većoj od dnevne doze titrirane za svakog pojedinog bolesnika. Primjerice, bolesnik koji je stabiliziran na dnevnoj dozi od 8 mg/2 mg može uzimati 16 mg/4 mg svaki drugi dan, bez primjene lijeka u danima između. U nekih se bolesnika, nakon što je postignuta zadovoljavajuća stabilizacija, učestalost primjene lijeka Suboxone može smanjiti na 3 puta tjedno (primjerice ponedjeljkom, srijedom i petkom). Doza koja se daje ponedjeljkom i srijedom treba biti dvostruko viša od individualno titrirane dnevne doze, a doza petkom treba biti tri puta viša od individualno titrirane dnevne doze, bez primjene lijeka u danima između. Međutim, ni jednog dana doza ne smije premašiti 24 mg. Ovaj režim primjene lijeka možda neće odgovarati bolesnicima kojima potrebna titrirana dnevna doza iznosi > 8 mg dnevno.

Ustezanje lijeka koje provodi liječnik

Kada se postigla zadovoljavajuća stabilizacija i ako se bolesnik slaže, dozu se može postupno sniziti na nižu dozu održavanja; u nekim povoljnim slučajevima, liječenje se može prekinuti. Dostupnost sublingvalnih tableta u dozama od 2 mg/0,5 mg i 8 mg/2 mg omogućava titraciju na nižu dozu. Bolesnici kojima je možda potrebna niža doza buprenorfina mogu uzimati sublingvalne tablete buprenorfina od 0,4 mg. Nakon ustezanja lijeka koje provodi liječnik, bolesnika treba nadzirati zbog moguće pojave relapsa.

Izmjenjivanje buprenorfina i buprenorfina/naloksona

Kada se primjenjuju sublingvalno, buprenorfin/nalokson i buprenorfin imaju slične kliničke učinke i međusobno su zamjenjivi, međutim, prije prelaska s buprenorfina/naloksona na buprenorfin, liječnik propisivač mora se o toj promjeni dogovoriti s bolesnikom, a bolesnika je potrebno pratiti u slučaju da se pojavi potreba za ponovnom prilagodbom doze.

Izmjenjivanje sublingvalne tablete i filma (kada je primjenjivo)

Kada prelaze sa Suboxone sublingvalnih tableta na Suboxone film, bolesnici moraju početi s dozom koja je jednaka dozi prethodno primjenjivanog lijeka. Međutim, prelaženje s jednog oblika lijeka na drugi može zahtijevati prilagodbu doze. Zbog potencijalno veće relativne bioraspoloživosti Suboxone filma u usporedbi sa Suboxone sublingvalnim tabletama, bolesnike koji prelaze sa sublingvalnih tableta na film treba pratiti zbog mogućeg predoziranja. One koji prelaze s filma na sublingvalne tablete treba pratiti zbog moguće pojave ustezanja ili drugih pokazatelja preniske doze. U kliničkim se ispitivanjima farmakokinetika Suboxone filma nije pokazala dosljedno slična odgovarajućim jačinama doza Suboxone sublingvalnih tableta, a također ni kombinacijama (vidjeti dio 5.2). Ako prelazi sa Suboxone filma na Suboxone sublingvalne tablete, bolesnika je potrebno pratiti u slučaju da se pojavi potreba za ponovnom prilagodbom doze. Ne preporučuje se kombinacija različitih formulacija ili naizmjenična primjena lijeka u obliku filma i sublingvalne tablete.

Posebne populacije

Starije osobe

Sigurnost i djelotvornost buprenorfina/naloksona u bolesnika starijih od 65 godina nisu ustanovljene. Nije moguće dati preporuku o doziranju.

Oštećenje jetrene funkcije

S obzirom na to da farmakokinetika buprenorfina/naloksona može biti izmijenjena u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije, preporučuju se niže početne doze i pažljiva titracija doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetrene funkcije. Buprenorfin/nalokson je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dijelove 4.3 i 5.2).

Oštećenje bubrežne funkcije

Promjena doze buprenorfina/naloksona nije potrebna u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije. Preporučuje se oprez pri doziranju u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina < 30 ml/min) (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost buprenorfina/naloksona u djece mlađe od 15 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Liječnici moraju upozoriti bolesnike da je za ovaj lijek sublingvalna primjena jedini učinkovit i siguran put primjene (vidjeti dio 4.4). Tabletu treba staviti pod jezik i ostaviti je tako dok se potpuno ne otopi. Bolesnici ne smiju gutati ili konzumirati hranu ili piće dok se tableta potpuno ne otopi.

Dozu može činiti više Suboxone tableta različite jačine, a može ih se uzeti sve istodobno ili u dva odvojena navrata. Kada se stavljaju odvojeno, drugi dio tableta treba uzeti čim su se prethodne tablete otopile.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Teška respiratorna insuficijencija.

Teško oštećenje jetrene funkcije.

Akutni alkoholizam ili *delirium tremens*.

Istodobna primjena opioidnih antagonista (naltrekson, nalmeften) za liječenje ovisnosti o alkoholu ili opioidima.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Namjerna pogrešna uporaba, zlorporaba i uporaba lijeka u nezakonite svrhe

Buprenorfin se može rabiti na pogrešan način ili zlorabiti na sličan način kao i drugi, zakonom dopušteni ili zabranjeni opiodi. Neki rizici od namjerno pogrešne uporabe i zlorporabe uključuju predoziranje, širenje virusnih infekcija koje se prenose krvlju ili lokaliziranih i sistemskih infekcija, respiratornu depresiju i oštećenje jetrene funkcije. Ako buprenorfin namjerno uzima netko tko nije bolesnik kojemu je namijenjen, takva uporaba predstavlja dodatni rizik da će osobe koje uzimaju buprenorfin kao primarni lijek zlorporabe postati novi ovisnici, a to se može dogoditi ako ga za nedopuštenu uporabu daje izravno bolesnik kojemu je lijek namijenjen ili ako se ne poduzmu mjere kako ne bi došlo do krađe lijeka.

Suboptimalno liječenje buprenorfinom/naloksonom može potaknuti bolesnika na način uporabe koji nije propisan, što dovodi do predoziranja ili napuštanja liječenja. Bolesnik koji uzima prenisku dozu buprenorfina/naloksona može pak sprječavati nekontrolirane simptome ustezanja samovoljnom uporabom opioda, alkohola ili drugih sedirajućih hipnotika kao što su benzodiazepini.

Kako bi se minimizirao rizik od načina uporabe koji nije propisan, zlorporabe i uporabe lijeka u nezakonite svrhe, potrebno je poduzeti mjere opreza pri propisivanju i izdavanju buprenorfina, odnosno izbjegavati propisivanje višestrukih količina na početku liječenja i provoditi kontrolne preglede uz klinički nadzor kakav odgovara potrebama bolesnika.

Kombiniranjem buprenorfina s naloksonom u lijeku Suboxone namjerava se spriječiti namjerna pogrešna uporaba i zlorporaba buprenorfina. Smatra se da je pogrešna uporaba lijeka Suboxone intravenskom ili intranazalnom primjenom manje vjerojatna nego uporaba samo buprenorfina, jer nalokson u ovom lijeku može potaknuti razvoj simptoma ustezanja u osoba ovisnih o heroinu, metadonu ili drugim opiodnim agonistima.

Poremećaji disanja povezani sa spavanjem

Opiodi mogu uzrokovati poremećaje disanja povezane sa spavanjem uključujući centralnu apneju u spavanju (CAS) i hipoksemiju povezanu sa spavanjem. Primjena opioda povećava rizik od CAS-a koji je ovisan o dozi. U bolesnika s CAS-om, potrebno je razmotriti smanjenje ukupne doze opioda.

Respiratorna depresija

Zabilježeno je više smrtnih slučajeva prouzročenih respiratornom depresijom, a osobito kada se buprenorfin primjenjivao u kombinaciji s benzodiazepinima (vidjeti dio 4.5) ili kada se buprenorfin nije uzimao onako kako je propisano. Smrtni slučajevi zabilježeni su i povezano s istodobnom primjenom buprenorfina i drugih depresora kao što su alkohol ili drugih opioda. U nekih osoba koje nisu ovisne o opiodima i nemaju toleranciju na učinke opioda, primjena buprenorfina može dovesti do potencijalno smrtonosne respiratorne depresije.

Ovaj lijek treba primjenjivati pažljivo u bolesnika s astmom ili respiratornom insuficijencijom (npr. kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću, plućnim srcem, smanjenom respiratornom rezervom, hipoksijom, hiperkapnijom, već prisutnom respiratornom depresijom ili kifoskoliozom (zakrivljenost kralježnice koja dovodi do mogućeg nedostatka zraka)).

U djece i osoba koje nisu ovisnici, kombinacija buprenorfin/nalokson može u slučaju nehotičnog ili hotimičnog gutanja prouzročiti tešku, potencijalno smrtonosnu respiratornu depresiju. Bolesnike se mora upozoriti da blister s lijekom čuvaju na sigurnom mjestu, da ga nikada ne otvaraju unaprijed, da drže blistere izvan dohvata djece i ostalih članova domaćinstva, i da nikada ne uzimaju ovaj lijek pred djecom. U slučaju nehotičnog uzimanja lijeka ili sumnje da je došlo do ingestije, potrebno je odmah potražiti hitnu medicinsku pomoć.

Depresija središnjeg živčanog sustava

Buprenorfin/nalokson mogu prouzročiti omamljenost, osobito kad se uzimaju zajedno s alkoholom ili depresorima središnjeg živčanog sustava (SŽS) (kao što su benzodiazepini, trankvilizatori, sedativi ili hipnotici; vidjeti dijelove 4.5 i 4.7).

Rizik od istodobne primjene sedativa kao što su benzodiazepini ili srodnih lijekova

Istodobna primjena buprenorfina/naloksona i sedativa, kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi, mogu za posljedicu imati sedaciju, respiratornu depresiju, komu i smrt. Zbog tih rizika istodobno propisivanje s tim sedativima treba biti rezervirano za one bolesnike kod kojih nisu moguće druge opcije liječenja. Kada se odluči propisati buprenorfin/nalokson istodobno sa sedativima, potrebno je propisati najnižu učinkovitu dozu sedativa, a terapija treba biti što kraćeg trajanja. Bolesnike je potrebno pomno pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma respiratorne depresije i sedacije. U tom se smislu izrazito preporučuje upozoriti bolesnike i njihove negovatelje na te simptome (vidjeti dio 4.5).

Serotoninski sindrom

Istodobna primjena lijeka Suboxone i drugih serotonergičkih lijekova kao što su inhibitori MAO, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI), inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI) ili triciklički antidepresivi mogu dovesti do serotoninskog sindroma koji je stanje opasno po život (vidjeti dio 4.5).

Ako je klinički opravdano istodobno liječenje drugim serotonergičkim lijekovima, savjetuje se pažljivo nadziranje bolesnika, posebno tijekom početka liječenja i povećanja doze.

Simptomi serotoninskog sindroma mogu uključivati promjene mentalnog statusa, autonomnu nestabilnost, neuromuskulatorne poremećaje i/ili simptome poremećaja probavnog sustava.

Ako se sumnja na serotoninski sindrom, potrebno je razmotriti smanjenje doze ili prekid terapije ovisno o težini simptoma.

Ovisnost

Buprenorfin je parcijalni agonist μ (mi)-opioidnih receptora i kronična primjena dovodi do ovisnosti opioidnog tipa. Ispitivanja na životinjama, kao i kliničko iskustvo, pokazala su da buprenorfin može izazvati ovisnost, ali znatno manjeg stupnja nego potpuni agonist, npr. morfin.

Ne preporučuje se nagli prekid terapije jer to može prouzročiti sindrom ustezanja lijeka koji može nastupiti s odgodom.

Hepatitis i događaji oštećenja jetrene funkcije

U kliničkim ispitivanjima i izvješćima o nuspojavama nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi akutnog oštećenja jetrene funkcije. Poremećaji su bili u rasponu od prolaznih asimptomatskih povišenja jetrenih transaminaza do pojedinačnih prikaza slučajeva zatajenja jetre, nekroze jetre, hepatorenalnog sindroma, hepatalne encefalopatije i smrti. U mnogim ih je slučajevima prouzročila, ili im je pridonijela, prisutnost prethodno postojećeg oštećenja mitohondrija (genetička bolest, abnormalnosti jetrenih enzima, infekcija virusom hepatitisa B ili hepatitisa C, zlorporaba alkohola, anoreksija, istodobna primjena drugih potencijalno hepatotoksičnih lijekova) i nastavljane s intravenskom uporabom sredstava ovisnosti. Spomenute čimbenike mora se uzeti u obzir prije propisivanja buprenorfina/naloksona kao i tijekom samog liječenja. Kada se sumnja na događaj povezan s jetrom, potrebna je daljnja biološka i etiološka procjena. Ovisno o nalazima, primjenu lijeka može se prekinuti, ali oprezno, tako da se spriječi nastanak simptoma ustezanja i da se spriječi vraćanje na uporabu nezakonitih droga. Ako se nastavi s liječenjem, potrebno je pomno pratiti jetrenu funkciju.

Izazivanje sindroma ustezanja od opioida

Pri započinjanju terapije buprenorfinom/naloksonom, liječnik mora voditi računa o parcijalnom agonističkom profilu buprenorfina i o tome da on može naglo uzrokovati simptome ustezanja u bolesnika ovisnih o opioidima, osobito ako je između njihove primjene i posljednje uporabe heroina ili drugog kratkodjelujućeg opioida prošlo manje od 6 sati, ili ako je od posljednje doze metadona prošlo manje od 24 sata. Tijekom razdoblja prelaska s buprenorfina ili metadona na buprenorfin/nalokson bolesnike je potrebno pozorno pratiti jer su zabilježeni simptomi ustezanja. Da bi se izbjeglo poticanje

simptoma ustezanja buprenorfinom, s uvođenjem buprenorfina/naloksona treba započeti kada su objektivni znakovi ustezanja očiti (vidjeti dio 4.2).

Simptomi ustezanja mogu biti povezani i sa suboptimalnim doziranjem.

Oštećenje jetrene funkcije

Učinci oštećenja jetrene funkcije na farmakokinetiku buprenorfina i naloksona procijenjeni su u ispitivanju nakon stavljanja lijeka u promet. I buprenorfin i nalokson opsežno se metaboliziraju u jetri i ustanovljeno je da su razine i buprenorfina i naloksona u plazmi više u bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem jetrene funkcije u usporedbi sa zdravim ispitanicima. U bolesnika je potrebno pratiti moguću pojavu znakova i simptoma naglog ustezanja od opioida, toksičnosti ili predoziranja prouzročenih povišenim razinama naloksona i/ili buprenorfina.

Prije početka terapije preporučuje se provesti i dokumentirati osnovne pretrage jetrene funkcije i status s obzirom na virusni hepatitis. Rizik od oštećenja jetrene funkcije veći je u bolesnika koji su pozitivni na virusni hepatitis, koji istodobno uzimaju više lijekova (vidjeti dio 4.5) i/ili imaju disfunkciju jetre. Preporučuje se redovito praćenje jetrene funkcije (vidjeti dio 4.4).

Buprenorfin/nalokson treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dijelove 4.3 i 5.2). U bolesnika s teškom insuficijencijom jetre primjena buprenorfina/naloksona je kontraindicirana.

Oštećenje bubrežne funkcije

Eliminacija putem bubrega može biti produljena jer se 30 % primijenjene doze eliminira tim putem. U bolesnika sa zatajenjem bubrega nakupljaju se metaboliti buprenorfina. Preporučuje se oprez pri doziranju bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina < 30 ml/min) (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Inhibitori CYP3A4

Lijekovi koji inhibiraju enzim CYP3A4 mogu dovesti do povišenih koncentracija buprenorfina. Stoga može biti potrebno sniziti dozu buprenorfina/naloksona. U bolesnika koji su već liječeni inhibitorima CYP3A4 treba pažljivo titrirati dozu buprenorfina/naloksona, jer tim bolesnicima može biti dovoljna snižena doza (vidjeti dio 4.5).

Učinci skupine lijekova

Opiodi mogu izazvati ortostatsku hipotenziju u izvanbolničkih bolesnika.

Opiodi mogu povišiti tlak cerebrospinalne tekućine što može prouzročiti napadaje, stoga je potreban oprez kada se opiodi primjenjuju u bolesnika s ozljedama glave, intrakranijalnim lezijama, u drugim situacijama u kojima može biti povišen cerebrospinalni tlak ili u bolesnika s napadajima u anamnezi.

Opioide je potrebno primjenjivati uz oprez u bolesnika s hipotenzijom, hipertrofijom prostate ili stenozom uretre.

Opiodima potaknute mioza, promjene razine svijesti ili promjene u percepciji bola kao simptoma bolesti mogu utjecati na bolesnikovu procjenu ili prikriti dijagnozu ili klinički tijek istodobne bolesti.

Opioide je potrebno primjenjivati uz oprez u bolesnika s miksedemom, hipotireozom ili insuficijencijom kore nadbubrežne žlijezde (npr. Addisonova bolest).

Pokazalo se da opiodi povećavaju intrakoledohalni tlak i stoga ih je potrebno primjenjivati uz oprez u bolesnika s disfunkcijom žučnog sustava.

Opioide je potrebno primjenjivati uz oprez u starijih i oslabljenih bolesnika.

Na temelju iskustva s morfinom, istodobna primjena inhibitora monoaminoooksidaze (MAOI) može pojačati učinke opioida (vidjeti dio 4.5).

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek. Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

Pedijatrijska populacija

Primjena u adolescenata (u dobi od 15 do < 18 godina)

Zbog nedostatka podataka u adolescenata (u dobi od 15 do < 18 godina), bolesnike u ovoj dobnoj skupini treba pomnije pratiti tijekom liječenja.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Buprenorfin/nalokson ne smije se uzimati zajedno s:

- alkoholnim pićima ili lijekovima koji sadrže alkohol, jer alkohol povećava sedacijski učinak buprenorfina (vidjeti dio 4.7).

Suboxone treba uzimati s oprezom kada se istodobno primjenjuju:

- sedativi kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi.
Istodobna primjena opioida i sedativa kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi povećava rizik od sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti zbog aditivnog učinka depresora na SŽS. Dozu i trajanje istodobne primjene sedativa treba ograničiti (vidjeti dio 4.4). Bolesnike se mora upozoriti na to da je iznimno opasno samovoljno uzimati benzodiazepine koji im nisu propisani dok uzimaju ovaj lijek, a također ih treba upozoriti da uzimaju benzodiazepine zajedno s ovim lijekom isključivo prema uputama svoga liječnika (vidjeti dio 4.4).
- gabapentinoidi (gabapentin i pregabalin), jer istodobna primjena s lijekom Suboxone može dovesti do respiratorne depresije, hipotenzije, duboke sedacije, kome ili smrti (vidjeti dio 4.4)
- drugi depresori središnjeg živčanog sustava, drugi derivati opioida (npr. metadon, analgetici i antitusici), neki antidepresivi, sedacijski antagonisti receptora H1, barbiturati, anksiolitici osim benzodiazepina, neuroleptici, klonidin i srodne tvari: te kombinacije povećavaju depresiju središnjeg živčanog sustava. Zbog smanjene razine pozornosti upravljanje vozilima i strojevima može biti opasno.
- Nadalje, odgovarajući stupanj analgezije može biti teško postići kada se u bolesnika koji primaju buprenorfin/nalokson primjenjuje potpuni opioidni agonist. Stoga postoji mogućnost predoziranja potpunim agonistom, osobito kad se pokušavaju poništiti učinci parcijalnog agonista buprenorfina ili kad su razine buprenorfina u plazmi u opadanju.
- serotonergički lijekovi kao što su inhibitori MAO, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI), inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI) ili triciklički antidepresivi zbog povećanja rizika od serotoninskog sindroma, koji je stanje potencijalno opasno po život (vidjeti dio 4.4)
- Naltrekson i nalmefen opioidni su antagonisti koji mogu blokirati farmakološke učinke buprenorfina. Njihova istodobna primjena tijekom terapije buprenorfinom/naloksonom kontraindicirana je zbog potencijalno opasnih interakcija koje bi mogle dovesti do naglog razvoja dugih i jakih simptoma ustezanja od opioida (vidjeti dio 4.3).
- Inhibitori CYP3A4: ispitivanje interakcije buprenorfina s ketokonazolom (snažnim inhibitorom CYP3A4) rezultiralo je povećanjem vrijednosti C_{max} i AUC-a (površina ispod krivulje) buprenorfina (približno 50 % odnosno 70 %) i u manjoj mjeri norbuprenorfina. Bolesnike koji primaju Suboxone valja pomno pratiti, a u slučaju kombinacije sa snažnim inhibitorima

CYP3A4 (npr. inhibitorima proteaze kao što su ritonavir, nelfinavir ili indinavir, ili azolnim antimikoticima kao što su ketokonazol ili itrakonazol, makrolidni antibiotici) može biti potrebno sniženje doze.

- Induktori CYP3A4: Istodobna primjena induktora CYP3A4 s buprenorfinom može sniziti koncentracije buprenorfina u plazmi i potencijalno rezultirati suboptimalnim liječenjem ovisnosti o opioidima buprenorfinom. Preporučuje se pomno praćenje bolesnika koji primaju buprenorfin/nalokson ako se istodobno primjenjuju induktori (npr. fenobarbital, karbamazepin, fenitoin, rifampicin). U skladu s tim može biti potrebno prilagoditi dozu buprenorfina ili induktora CYP3A4.
- Na temelju iskustva s morfinom, istodobna primjena inhibitora **monoaminooksidaze (MAOI)** može dovesti do pojačanih učinaka opioida.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni buprenorfina/naloksone u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat.

Pred kraj trudnoće, buprenorfin može izazvati respiratornu depresiju u novorođenčeta, čak i nakon kratkog razdoblja primjene. Dugotrajna primjena buprenorfina u posljednjem tromjesečju trudnoće može prouzročiti sindrom ustezanja u novorođenčeta (npr. hipertoniju, neonatalni tremor, neonatalnu agitaciju, mioklonus ili konvulzije). Sindrom se obično pojavi s odgodom od nekoliko sati do nekoliko dana nakon rođenja.

Zbog dugog poluvijeka buprenorfina, na kraju trudnoće treba razmisliti o praćenju neonatalnog razvoja tijekom nekoliko dana radi sprječavanja rizika od respiratorne depresije ili sindroma ustezanja u novorođenčeta.

Nadalje, uporabu buprenorfina/naloksone tijekom trudnoće treba odobriti liječnik.

Buprenorfin/nalokson smije se primjenjivati tijekom trudnoće samo ako je potencijalna korist veća od od potencijalnog rizika za fetus.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se nalokson u majčino mlijeko. Buprenorfin i njegovi metaboliti izlučuju se u majčino mlijeko. U štakora je ustanovljeno da buprenorfin inhibira laktaciju. Stoga dojenje treba prekinuti za vrijeme liječenja lijekom Suboxone.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama pokazala su smanjenje plodnosti u ženki pri visokim dozama (sistemska izloženost > 2,4 puta veća od izloženosti u ljudi pri maksimalnoj preporučenoj dozi od 24 mg buprenorfina na temelju AUC-a, vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Buprenorfin/nalokson malo do umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima kada se primjenjuje bolesnicima ovisnima o opioidima. Ovaj lijek može uzrokovati omamljenost, omaglicu ili narušeno razmišljanje, osobito tijekom uvođenja terapije i prilagodbe doze. Ako se uzima zajedno s alkoholom ili depresorima središnjeg živčanog sustava, učinak će vjerojatno biti izraženiji (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Bolesnike treba upozoriti da pri upravljanju vozilima ili rukovanju opasnim strojevima buprenorfin/nalokson može negativno utjecati na njihovu sposobnost provođenja tih aktivnosti.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Tijekom ključnih kliničkih ispitivanja, najčešće zabilježene nuspojave povezane s liječenjem bile su konstipacija i simptomi obično povezani s ustezanjem od droga (tj. nesanica, glavobolja, mučnina, hiperhidroza i bol). U nekim su se prijavama napadaji, povraćanje, proljev i povišene vrijednosti na testovima jetrene funkcije smatrali ozbiljnim nuspojavama.

Tablični popis nuspojava

Tablica 1 sažeto prikazuje nuspojave zabilježene u ključnim kliničkim ispitivanjima u 342 od 472 (72,5 %) bolesnika i nuspojave zabilježene tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet.

Učestalost mogućih nuspojava navedenih u nastavku definirana je na sljedeći način:

vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1: Nuspojave povezane s liječenjem zabilježene u kliničkim ispitivanjima i tijekom praćenja nakon stavljanja buprenorfina/naloksone u promet

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Nepoznato
<i>Infekcije i infestacije</i>		influenca infekcija faringitis rinitis	infekcija mokraćnih puteva vaginalna infekcija	
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>			anemija leukocitoza leukopenija limfadenopatija trombocitopenija	
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>			preosjetljivost	anafilaktički šok
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>			smanjeni apetit hiperglikemija hiperlipidemija hipoglikemija	
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	nesanica	anksioznost depresija smanjeni libido nervoza poremećeno razmišljanje	neuobičajeni snovi agitacija apatija depersonalizacija ovisnost o lijeku euforično raspoloženje hostilnost	halucinacije
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	glavobolja	migrena omaglica hipertenzija parestezija somnolencija	amnezija hiperkinezija napadaj poremećaj govora tremor	jetrena encefalopatija sinkopa
<i>Poremećaji oka</i>		ambliopija, poremećaj suzenja	konjunktivitis, mioza	
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>				vertoglavica

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Nepoznato
<i>Srčani poremećaji</i>			angina pectoris bradikardija infarkt miokarda palpitacije tahikardija	
<i>Krvožilni poremećaji</i>		hipertenzija vazodilatacija	hipotenzija	ortostatska hipotenzija
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja</i>		kašalj	astma dispneja zijevanje	bronhospazam respiratorna depresija
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	konstipacija mučnina	bol u abdomenu proljev dispepsija flatulencija povraćanje	ulceracije u ustima promjena boje jezika	zubni karijes
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>				hepatitis akutni hepatitis žutica hepatička nekroza hepatorenalni sindrom
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	hiperhidroza	pruritus osip urtikarija	akne alopecija eksfolijativni dermatitis suha koža izraslina na koži	angioedem
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>		bol u leđima artralgija spazmi mišića mialgija	artritis	
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>		abnormalnosti urina	albuminurija dizurija hematurija nefrolitijaza retencija urina	
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>		erektilna disfunkcija	amenoreja poremećaj ejakulacije menoragija metroragija	
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	sindrom ustezanja	astenija bol u prsištu zimica pireksija malaksalost bol periferni edem	hipotermija	neonatalni sindrom ustezanja

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Nepoznato
<i>Pretrage</i>		odstupanja u nalazima pretraga funkcije jetre smanjena težina	povišene vrijednosti kreatinina u krvi	povišene vrijednosti transaminaza
<i>Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije</i>		ozljeda	toplinski udar	

Opis odabranih nuspojava

U slučajevima namjerne pogrešne uporabe intravenskom primjenom, neke se nuspojave pripisuju takvoj pogrešnoj uporabi prije nego lijeku, a one uključuju lokalne reakcije koje su ponekad septičke (apsces, celulitis), potencijalno ozbiljan akutni hepatitis i druge infekcije kao što su upala pluća, endokarditis (vidjeti dio 4.4).

U bolesnika s izrazitom ovisnošću, početna primjena buprenorfina može uzrokovati sindrom ustezanja sličan onom povezanom s naloksonom (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Simptomi

Respiratorna depresija kao posljedica depresije središnjeg živčanog sustava glavni je simptom zbog kojega je potrebna intervencija u slučaju predoziranja, jer može dovesti do respiratornog aresta i smrti. Znakovi predoziranja mogu također uključivati somnolenciju, ambliopiju, miozu, hipotenziju, mučninu, povraćanje i/ili poremećaje govora.

Liječenje

Potrebno je uvesti opće potporne mjere, uključujući pomno praćenje respiratornog i kardijalnog statusa bolesnika. Treba provoditi simptomatsko liječenje respiratorne depresije i standardne mjere intenzivne skrbi. Potrebno je osigurati prohodnost dišnih puteva te asistirano ili kontrolirano disanje. Bolesnika treba premjestiti na odjel gdje postoji kompletna oprema za oživljavanje.

Ako bolesnik povraća, mora se spriječiti aspiracija povraćenog sadržaja.

Preporučuje se uporaba antagonista opioda (tj. naloksona), iako je učinak koji može imati na otklanjanje respiratornih simptoma predoziranja buprenorfinom umjeren u usporedbi s njegovim učincima na potpune agoniste opioda.

Ako se primijeni nalokson, pri određivanju trajanja liječenja i medicinskog nadzora potrebnog da bi se poništili učinci predoziranja treba uzeti u obzir dugotrajno djelovanje buprenorfina. Nalokson se može ukloniti brže od buprenorfina što omogućava povratak prethodno kontroliranih simptoma predoziranja buprenorfinom, pa može biti potrebna kontinuirana infuzija. Ako infuzija nije moguća, može biti potrebno ponavljati doziranje naloksona. Brzine primijenjene intravenske infuzije treba titrirati prema reakciji bolesnika.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: ostali lijekovi s djelovanjem na živčani sustav, lijekovi koji se primjenjuju za liječenje poremećaja ovisnosti, ATK oznaka: N07BC51.

Mehanizam djelovanja

Buprenorfin je parcijalni agonist/antagonist opioida koji se veže za μ - i κ - (kapa) opioidne receptore u mozgu. Aktivnost buprenorfina u terapiji održavanja opioidima pripisuje se njegovim sporo reverzibilnim svojstvima u odnosu na μ -opioidne receptore što tijekom duljeg razdoblja može minimizirati potrebu ovisnika za lijekovima.

U ispitivanjima kliničke farmakologije opažen je vršni učinak opioidnih agonista u osoba ovisnih o opioidima.

Nalokson je antagonist μ -opioidnih receptora. Kad se primjenjuje peroralno ili sublingvalno u uobičajenim dozama u bolesnika u fazi ustezanja od opioida, nalokson pokazuje mali ili nikakav farmakološki učinak jer se gotovo potpuno metabolizira pri prvom prolasku kroz jetru. Međutim, kad ga osoba ovisna o opioidima primijeni intravenski, prisutnost naloksona u lijeku Suboxone izaziva izrazite učinke opioidnog antagonista i ustezanja od opioida, što odvraća od intravenske zlouporabe.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Podaci o djelotvornosti i sigurnosti buprenorfina/naloksona dobiveni su prvenstveno iz jednogodišnjeg kliničkog ispitivanja koje je obuhvaćalo 4-tjednu randomiziranu dvostruko slijepu usporedbu buprenorfina/naloksona, buprenorfina i placeba, nakon čega je slijedilo 48-tjedno ispitivanje sigurnosti buprenorfina/naloksona. U tom je ispitivanju 326 ispitanika ovisnih o heroinu randomizirano u skupinu koja je primala buprenorfin/nalokson u dozi od 16 mg dnevno, buprenorfin u dozi od 16 mg dnevno ili placebo. Za ispitanike randomizirane u jednu od dvije skupine koje su primale djelatnu tvar, doziranje je započelo s 8 mg buprenorfina 1. dana, a 2. dana ispitanici su primili 16 mg (dvaput po 8 mg) buprenorfina. Ispitanici randomizirani u skupinu koja će primati buprenorfin/nalokson prebačeni su 3. dana na kombiniranu tabletu. Ispitanici su se svakodnevno javljali u kliniku (od ponedjeljka do petka) radi doziranja i ocjene djelotvornosti liječenja. Za vikend su im izdavane doze koje su uzimali kod kuće. Primarna usporedba u ispitivanju bila je zasebna ocjena djelotvornosti buprenorfina odnosno buprenorfina/naloksona naspram placeba. Među uzorcima urina uzimanim tri puta tjedno, postotak uzoraka negativnih na neispitivane opioide bio je statistički veći naspram placeba i za buprenorfin/nalokson ($p < 0,0001$) i za buprenorfin ($p < 0,0001$).

U dvostruko slijepom ispitivanju s dvostrukim placebo, provedenom na usporednim skupinama, u kojem se uspoređivala primjena etanolne otopine buprenorfina naspram potpunog agonista kao usporednog lijeka, 162 ispitanika bila su randomizirana u skupinu koja je primala sublingvalno etanolnu otopinu buprenorfina u dozi od 8 mg dnevno (doza koja je približno usporediva s dozom od 12 mg buprenorfina/naloksona dnevno) ili dvije relativno niske doze usporednog lijeka, od kojih je jedna bila dovoljno niska da posluži kao zamjena za placebo. Faza indukcije trajala je 3 do 10 dana, faza održavanja 16 tjedana i faza detoksikacije 7 tjedana. Buprenorfin je na dozu održavanja titriran do 3. dana, a doze usporednog lijeka titrirane su postupnije. Na temelju broja ispitanika koji su ostali na liječenju i postotka uzoraka urina prikupljenih tri puta tjedno koji su bili negativni na neispitivane opioide, buprenorfin je bio učinkovitiji u zadržavanju heroinskih ovisnika na liječenju i smanjivanju njihove uporabe opioida za vrijeme liječenja nego niska doza usporednog lijeka. Učinkovitost buprenorfina u dozi od 8 mg dnevno bila je slična onoj umjerene doze usporednog lijeka, iako ekvivalentnost nije dokazana.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Buprenorfin

Apsorpcija

Kad se uzima peroralno, buprenorfin se metabolizira pri prvom prolasku N-dealkilacijom i konjugacijom s glukuronskom kiselinom u tankom crijevu i jetri. Zbog toga primjena ovog lijeka peroralnim putem nije prikladna.

Vršne koncentracije u plazmi postižu se 90 minuta nakon sublingvalne primjene. Razine buprenorfina u plazmi povećale su se s povećanjem sublingvalne doze buprenorfina/naloksona. Obje vrijednosti, $C_{\max}$ i AUC buprenorfina povećale su se s povišenjem doze (u rasponu od 4 do 16 mg), iako je to povećanje bilo manje nego proporcionalno dozi.

Tablica 2. Srednje vrijednosti farmakokinetičkih parametara buprenorfina

Farmakokinetički parametar	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 h} ng/ml	12,52 (35)	20,22 (43)	34,89 (33)

Tablica 3. Promjene farmakokinetičkih parametara pri sublingvalnoj ili bukalnoj primjeni Suboxone filma u usporedbi sa Suboxone sublingvalnim tabletama

Doziranje	Farmako-kinetički parametar	Povećanje buprenorfina			Farmako-kinetički parametar	Povećanje naloksona		
		Usporedba sublingv. filma i sublingv. tablete	Usporedba bukalnog filma i sublingv. tablete	Usporedba bukalnog filma i sublingv. filma		Usporedba sublingv. filma i sublingv. tablete	Usporedba bukalnog filma i sublingv. tablete	Usporedba bukalnog filma i sublingv. filma
1 × 2 mg/0,5 mg	$C_{\max}$	22 %	25 %	-	$C_{\max}$	-	-	-
	AUC _{0-last}	-	19 %	-	AUC _{0-last}	-	-	-
2 × 2 mg/0,5 mg	$C_{\max}$	-	21 %	21 %	$C_{\max}$	-	17 %	21 %
	AUC _{0-last}	-	23 %	16 %	AUC _{0-last}	-	22 %	24 %
1 × 8 mg/2 mg	$C_{\max}$	28 %	34 %	-	$C_{\max}$	41 %	54 %	-
	AUC _{0-last}	20 %	25 %	-	AUC _{0-last}	30 %	43 %	-
1 × 12 mg/3 mg	$C_{\max}$	37 %	47 %	-	$C_{\max}$	57 %	72 %	9 %
	AUC _{0-last}	21 %	29 %	-	AUC _{0-last}	45 %	57 %	-
1 × 8 mg/2 mg plus 2 × 2 mg/0,5 mg	$C_{\max}$	-	27 %	13 %	$C_{\max}$	17 %	38 %	19 %
	AUC _{0-last}	-	23 %	-	AUC _{0-last}	-	30 %	19 %

Napomena 1. '–' označava da nema promjene kada su intervali pouzdanosti od 90 % za omjere geometrijskih sredina vrijednosti $C_{\max}$ i AUC_{0-last} unutar granice od 80 % do 125 %.

Napomena 2. Nema podataka za film jačine 4 mg/1 mg; on je po sastavu proporcionalan filmu jačine 2 mg/0,5 mg i po veličini je jednak filmu jačine 2 × 2 mg/0,5 mg.

Distribucija

Nakon apsorpcije buprenorfina slijedi faza brze distribucije (poluvijek distribucije od 2 do 5 sati).

Buprenorfin je izrazito lipofilan zbog čega brzo prodire kroz krvno-moždanu barijeru.

Približno je 96 % buprenorfina vezano na proteine, prvenstveno na alfa-globulin i beta-globulin.

Biotransformacija

Buprenorfin se metabolizira prvenstveno N-dealkilacijom u jetri putem mikrosomalnih enzima CYP3A4. Ishodišna molekula i primarni dealkilirani metabolit norbuprenorfin kasnije se

metaboliziraju glukuronidacijom. Norbuprenorfin se veže za receptore opioda *in vitro*, međutim, nije poznato pridonosi li norbuprenorfin ukupnom učinku buprenorfina/naloksona.

Eliminacija

Eliminacija buprenorfina je dvo- ili troeksponencijalna, a srednja vrijednost poluvijeka eliminacije iz plazme iznosi 32 sata.

Buprenorfin se nakon izlučivanja glukurokonjugiranih metabolita putem žuči izlučuje stolicom (~70 %), dok se ostatak (~30 %) izlučuje urinom.

Linearnost/nelinearnost

Vrijednosti C_{max} i AUC buprenorfina povećavaju se linearno s povećanjem doze (u rasponu od 4 do 16 mg), iako to povećanje nije izravno proporcionalno dozi.

Nalokson

Apsorpcija i distribucija

Nakon sublingvalne primjene buprenorfina/naloksona, koncentracije naloksona u plazmi su niske i brzo se smanjuju. Srednje vrijednosti vršnih koncentracija naloksona u plazmi bile su preniske da bi se procijenila proporcionalnost dozi.

Utvrđeno je da nalokson ne utječe na farmakokinetiku buprenorfina, a slične koncentracije buprenorfina u plazmi postižu se i sublingvalnim tabletama buprenorfina i buprenorfin/nalokson sublingvalnim filmom.

Distribucija

Približno 45 % naloksona veže se za proteine, prvenstveno za albumin.

Biotransformacija

Nalokson se metabolizira u jetri, prvenstveno glukuronidacijom, a izlučuje se urinom.

Izravnom glukuronidacijom naloksona nastaje nalokson 3-glukuronid, a dolazi i do N-dealkilacije i redukcije 6-okso skupine.

Eliminacija

Nalokson se izlučuje urinom, a srednja vrijednost poluvijeka eliminacije iz plazme iznosi od 0,9 do 9 sati.

Posebne populacije

Starije osobe

Nema dostupnih podataka o farmakokinetici u starijih bolesnika.

Oštećenje bubrežne funkcije

Eliminacija putem bubrega ima relativno malu ulogu (~30 %) u ukupnom klirensu buprenorfina/naloksona. Nije potrebna prilagodba doze na temelju bubrežne funkcije, ali preporučuje se oprez kad se doza primjenjuje u osoba s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.3).

Oštećenje jetrene funkcije

Učinci oštećenja jetrene funkcije na farmakokinetiku buprenorfina i naloksona procijenjeni su u ispitivanju nakon stavljanja lijeka u promet.

Tablica 4 sažeto prikazuje rezultate kliničkog ispitivanja u kojemu je izloženost buprenorfinu i naloksonu utvrđena nakon primjene buprenorfin/nalokson sublingvalne tablete od 2,0 mg/0,5 mg u zdravih ispitanika i onih s različitim stupnjevima oštećenja jetrene funkcije.

Tablica 4. Utjecaj oštećenja jetrene funkcije na farmakokinetičke parametre buprenorfina i naloksona nakon primjene lijeka Suboxone (promjena u odnosu na zdrave ispitanike)

Farmako-kinetički parametar	Blago oštećenje jetrene funkcije (Child-Pugh stupanj A) (n = 9)	Umjereno oštećenje jetrene funkcije (Child-Pugh stupanj B) (n = 8)	Teško oštećenje jetrene funkcije (Child-Pugh stupanj C) (n = 8)
Buprenorfin			
C _{max}	Povećanje od 1,2 puta	Povećanje od 1,1 puta	Povećanje od 1,7 puta
AUC _{last}	Slično kontrolnoj skupini	Povećanje od 1,6 puta	Povećanje od 2,8 puta
Nalokson			
C _{max}	Slično kontrolnoj skupini	Povećanje od 2,7 puta	Povećanje od 11,3 puta
AUC _{last}	Povećanje od 0,2 puta	Povećanje od 3,2 puta	Povećanje od 14,0 puta

Sveukupno promatrano, u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije izloženost buprenorfinu u plazmi povećana je približno 3 puta, a izloženost naloksonu u plazmi 14 puta.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Kombinacija buprenorfina i naloksona ispitana je u životinja u ispitivanjima akutne toksičnosti i toksičnosti ponovljenih doza (do 90 dana u štakora). Nije primijećeno sinergističko pojačanje toksičnosti. Neželjeni učinci temeljili su se na poznatoj farmakološkoj aktivnosti opioidnih agonista i/ili antagonista.

Kombinacija (4:1) buprenorfinoklorida i naloksonoklorida nije imala mutagene učinke u ispitivanju mutagenosti na bakterijama (Amesov test) i nije bila klastogenična u citogenetičkom ispitivanju *in vitro* na ljudskim limfocitima ili u intravenskom mikronukleusnom testu u štakora.

Ispitivanja utjecaja na reprodukciju u štakora pokazala su da peroralno primijenjeni buprenorfin i nalokson (u omjeru 1:1) imaju letalne učinke na embrije štakora pri svim maternalno toksičnim dozama. Najniža ispitivana doza odgovarala je umnošku izloženosti od 1x za buprenorfin i 5x za nalokson pri maksimalnoj terapijskoj dozi u ljudi izračunanoj na temelju mg/m². Nije primijećena razvojna toksičnost u kunića pri maternalno toksičnim dozama. Nadalje, nije primijećeno teratogeno djelovanje ni u štakora ni u kunića. Nije provedeno perinatalno ili postnatalno ispitivanje buprenorfina/naloksona; međutim, peroralna primjena visokih doza buprenorfina u ženki tijekom gestacije i laktacije rezultirala je otežanim koćenjem (vjerojatno posljedica sedacijskog učinka buprenorfina), visokim neonatalnim mortalitetom i blago odgođenim razvojem nekih neuroloških funkcija (refleks uspravljanja i reakcija trzanja) u novookočenih štakora.

Primjena buprenorfina/naloksona s hranom pri razinama doza od 500 ppm ili višim izazvala je u štakora smanjenje plodnosti što se u ženki pokazalo u smanjenoj stopi začeća. Doza od 100 ppm davana s hranom (procijenjena izloženost približno 2,4x za buprenorfin pri dozi za ljude od 24 mg buprenorfina/naloksona na temelju AUC-a, razine naloksona u plazmi bile su u štakora ispod granice detekcije) nije imala štetan učinak na plodnost u ženki.

Ispitivanje kancerogenosti buprenorfina/naloksona provedeno je u štakora pri dozama od 7 mg/kg dnevno, 30 mg/kg dnevno i 120 mg/kg dnevno, pri čemu je procijenjena izloženost bila od 3 do 75 puta viša u odnosu na dnevnu sublingvalnu dozu u ljudi od 16 mg izračunano na temelju mg/m². Statistički značajno povećanje incidencije benignih adenoma intersticijskih (Leydigovih) stanica testisa primijećeno je u svim doznim skupinama.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

laktoza hidrat
manitol
kukuruzni škrob
povidon K 30
bezvodna citratna kiselina
natrijev citrat
magnezijev stearat
acesulfamkalij
prirodna aroma limuna i limete

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

7 tableta u blisterima od papira/aluminija/najlona/aluminija/PVC-a

28 tableta u blisterima od papira/aluminija/najlona/aluminija/PVC-a

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublin 2
D02 DK44
Irska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Suboxone 2 mg/0,5 mg sublingvalne tablete

EU/1/06/359/001

EU/1/06/359/002

Suboxone 8 mg/2 mg sublingvalne tablete

EU/1/06/359/003

EU/1/06/359/004

Suboxone 16 mg/4 mg sublingvalne tablete

EU/1/06/359/005

EU/1/06/359/006

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 26. rujna 2006.

Datum posljednje obnove odobrenja: 16. rujna 2011.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

01/2023

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

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

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Suboxone 2 mg/0,5 mg sublingvalni film

Jedan film sadrži 2 mg buprenorfina (buprenorphine) (u obliku buprenorfinklorida) i 0,5 mg naloksona (naloxone) (u obliku naloksonklorid dihidrata).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedan film sadrži 5,87 mg tekućeg maltitola i 0,01 mg bojila *sunset yellow* (E 110).

Suboxone 4 mg/1 mg sublingvalni film

Jedan film sadrži 4 mg buprenorfina (buprenorphine) (u obliku buprenorfinklorida) i 1 mg naloksona (naloxone) (u obliku naloksonklorid dihidrata).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedan film sadrži 11,74 mg tekućeg maltitola i 0,02 mg bojila *sunset yellow* (E 110).

Suboxone 8 mg/2 mg sublingvalni film

Jedan film sadrži 8 mg buprenorfina (buprenorphine) (u obliku buprenorfinklorida) i 2 mg naloksona (naloxone) (u obliku naloksonklorid dihidrata).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedan film sadrži 6,02 mg tekućeg maltitola i 0,02 mg bojila *sunset yellow* (E 110).

Suboxone 12 mg/3 mg sublingvalni film

Jedan film sadrži 12 mg buprenorfina (buprenorphine) (u obliku buprenorfinklorida) i 3 mg naloksona (naloxone) (u obliku naloksonklorid dihidrata).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedan film sadrži 9,03 mg tekućeg maltitola i 0,02 mg bojila *sunset yellow* (E 110).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Sublingvalni film

Suboxone 2 mg/0,5 mg sublingvalni film

Narančasti film pravokutnog oblika od 2 mg/0,5 mg, nominalnih dimenzija 22,0 mm × 12,8 mm, s oznakom „N2“ otisnutom bijelom tintom.

Suboxone 4 mg/1 mg sublingvalni film

Narančasti film pravokutnog oblika od 4 mg/1 mg, nominalnih dimenzija 22,0 mm × 25,6 mm, s oznakom „N4“ otisnutom bijelom tintom.

Suboxone 8 mg/2 mg sublingvalni film

Narančasti film pravokutnog oblika od 8 mg/2 mg, nominalnih dimenzija 22,0 mm × 12,8 mm, s oznakom „N8“ otisnutom bijelom tintom.

Suboxone 12 mg/3 mg sublingvalni film

Narančasti film pravokutnog oblika od 12 mg/3 mg, nominalnih dimenzija 22,0 mm × 19,2 mm, s oznakom „N12“ otisnutom bijelom tintom.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Nadomjesno liječenje ovisnosti o opioidima u okviru medicinskog, socijalnog i psihološkog liječenja. Svrha naloksonske komponente jest odvratiti od namjerno pogrešne uporabe intravenskom primjenom. Suboxone je indiciran u odraslih i adolescenata starijih od 15 godina koji su pristali na liječenje ovisnosti.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje se mora provoditi pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju ovisnosti o opijatima.

Mjere opreza koje treba poduzeti prije uvođenja

Prije početka liječenja potrebno je odrediti o kojoj se vrsti opioida razvila ovisnost (tj. o kratkodjelujućim ili dugodjelujućim opioidima), koliko je vremena proteklo od posljednje uporabe opioida i stupanj ovisnosti o opioidima. Kako bi se izbjegla pojava naglog ustezanja uzrokovana buprenorfinom, uvođenje buprenorfina/naloksona ili samo buprenorfina treba provesti kada objektivni i jasni znakovi ustezanja postanu očigledni (dokazani rezultatom na validiranoj Kliničkoj ljestvici za mjerenje ustezanja od opioida (engl. *Clinical Opioid Withdrawal Scale*, COWS) koji pokazuje blagi do umjereni stupanj ustezanja).

- Bolesnici ovisni o heroinu ili kratkodjelujućim opioidima moraju prvu dozu buprenorfina/naloksona uzeti kad se pojave znakovi ustezanja, ali ne prije nego što je proteklo najmanje 6 sati otkako je bolesnik posljednji put uzeo opioid.
- U bolesnika koji uzimaju metadon, dozu metadona treba smanjiti na najviše 30 mg dnevno prije započinjanja terapije buprenorfinom/naloksonom. Kada se započinje s terapijom buprenorfinom/naloksonom, potrebno je uzeti u obzir dugi poluvijek metadona. Prvu dozu buprenorfina/naloksona treba uzeti tek kad se pojave znakovi ustezanja, ali ne prije nego što je proteklo najmanje 24 sata otkako je bolesnik posljednji put uzeo metadon. Buprenorfin može pospješiti pojavu simptoma ustezanja u bolesnika ovisnih o metadonu.

Doziranje

Početak (uvođenje) terapije

U odraslih i adolescenata starijih od 15 godina preporučena početna doza iznosi 4 mg/1 mg, i ta se doza može ponavljati do najviše doze od 12 mg/3 mg 1. dana kako bi se minimizirali pretjerani simptomi ustezanja i zadržalo bolesnika na terapiji.

Budući da je nakon bukalne primjene izloženost naloksonu nešto veća nego što je to u slučaju sublingvalne primjene, preporučuje se sublingvalno mjesto primjene tijekom uvođenja terapije kako bi se minimizirala izloženost naloksonu i smanjio rizik od naglog nastupa simptoma ustezanja.

Kada se započinje liječenje, preporučuje se svakodnevno nadgledati uzimanje lijeka kako bi se osiguralo pravilno sublingvalno stavljanje filma i promatrati odgovor bolesnika na liječenje kako bi se na temelju kliničkog učinka lijek titirao na učinkovitu dozu.

Stabilizacija doze i terapija održavanja

Nakon uvođenja terapije 1. dana, bolesnika se titracijom mora brzo stabilizirati na odgovarajuću dozu održavanja kako bi se postigla doza koja će bolesnika zadržati na liječenju i suprimirati učinke ustezanja od opioida, a određuje se na temelju ponovne procjene kliničkog i psihološkog statusa bolesnika. Najviša pojedinačna dnevna doza ne smije premašiti 24 mg buprenorfina.

Tijekom terapije održavanja, bolesnika će možda biti potrebno povremeno stabilizirati na novu dozu održavanja u skladu s promjenama u njegovim potrebama.

Doziranje rjeđe od jednom dnevno

Kada se postigne zadovoljavajuća stabilizacija, učestalost primjene lijeka Suboxone može se smanjiti na svaki drugi dan, u dozi dva puta većoj od dnevne doze titrirane za svakog pojedinog bolesnika. Primjerice, bolesnik koji je stabiliziran na dnevnoj dozi od 8 mg/2 mg može uzimati 16 mg/4 mg svaki drugi dan, bez primjene lijeka u danima između. U nekih se bolesnika, nakon što je postignuta zadovoljavajuća stabilizacija, učestalost primjene lijeka Suboxone može smanjiti na 3 puta tjedno (primjerice ponedjeljkom, srijedom i petkom). Doza koja se daje ponedjeljkom i srijedom treba biti dvostruko viša od individualno titrirane dnevne doze, a doza petkom treba biti tri puta viša od individualno titrirane dnevne doze, bez primjene lijeka u danima između. Međutim, ni jednog dana doza ne smije premašiti 24 mg. Ovaj režim primjene lijeka možda neće odgovarati bolesnicima kojima potrebna titrirana dnevna doza iznosi > 8 mg dnevno.

Ustezanje lijeka koje provodi liječnik

Kada se postigla zadovoljavajuća stabilizacija i ako se bolesnik slaže, dozu se može postupno sniziti na nižu dozu održavanja; u nekim povoljnim slučajevima, liječenje se može prekinuti. Dostupnost sublingvalnog filma u dozama od 2 mg/0,5 mg, 4 mg/1 mg i 8 mg/2 mg omogućava titraciju na nižu dozu. Bolesnici kojima je možda potrebna niža doza buprenorfina mogu uzimati sublingvalne tablete buprenorfina od 0,4 mg. Nakon ustezanja lijeka koje provodi liječnik, bolesnika treba nadzirati zbog moguće pojave relapsa.

Izmjenjivanje sublingvalnog i bukalnog mjesta primjene

Sistemska izloženost buprenorfinu pri bukalnoj i sublingvalnoj primjeni Suboxone filma približno je slična (vidjeti dio 5.2). Stoga, kada završi faza uvođenja terapije, bolesnici mogu izmjenjivati bukalnu i sublingvalnu primjenu bez značajnog rizika od premalog ili prevelikog doziranja.

Izmjenjivanje buprenorfina i buprenorfina/naloksone

Kada se primjenjuju sublingvalno, buprenorfin/nalokson i buprenorfin imaju slične kliničke učinke i međusobno su zamjenjivi, međutim, prije prelaska s buprenorfina/naloksone na buprenorfin, liječnik propisivač mora se o toj promjeni dogovoriti s bolesnikom, a bolesnika je potrebno pratiti u slučaju da se pojavi potreba za ponovnom prilagodbom doze.

Izmjenjivanje sublingvalne tablete i filma (kada je primjenjivo)

Kada prelaze sa Suboxone sublingvalnih tableta na Suboxone film, bolesnici moraju početi s dozom koja je jednaka dozi prethodno primjenjivanog lijeka. Međutim, prelaženje s jednog oblika lijeka na drugi može zahtijevati prilagodbu doze. Zbog potencijalno veće relativne bioraspoloživosti Suboxone filma u usporedbi sa Suboxone sublingvalnim tabletama, bolesnike koji prelaze sa sublingvalnih tableta na film treba pratiti zbog mogućeg predoziranja. One koji prelaze s filma na sublingvalne tablete treba pratiti zbog moguće pojave ustezanja ili drugih pokazatelja preniske doze. U kliničkim se ispitivanjima farmakokinetika Suboxone filma nije pokazala dosljedno slična odgovarajućim jačinama doza Suboxone sublingvalnih tableta, a također ni kombinacijama (vidjeti dio 5.2). Ako prelazi sa Suboxone filma na Suboxone sublingvalne tablete, bolesnika je potrebno pratiti u slučaju da se pojavi potreba za ponovnom prilagodbom doze. Ne preporučuje se kombinacija različitih formulacija ili naizmjenična primjena lijeka u obliku filma i sublingvalne tablete.

Posebne populacije

Starije osobe

Sigurnost i djelotvornost buprenorfina/naloksone u bolesnika starijih od 65 godina nisu ustanovljene. Nije moguće dati preporuku o doziranju.

Oštećenje jetrene funkcije

S obzirom na to da farmakokinetika buprenorfina/naloksone može biti izmijenjena u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije, preporučuju se niže početne doze i pažljiva titracija doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetrene funkcije. Buprenorfin/nalokson je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dijelove 4.3 i 5.2).

Oštećenje bubrežne funkcije

Promjena doze buprenorfina/naloksona nije potrebna u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije. Preporučuje se oprez pri doziranju u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina < 30 ml/min) (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost buprenorfina/naloksona u djece mlađe od 15 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Samo za sublingvalnu i/ili bukalnu primjenu.

Kod uvođenja terapije, buprenorfin/nalokson treba primijeniti sublingvalno. Tijekom terapije održavanja Suboxone film može se primjenjivati bukalno i/ili sublingvalno.

Film se ne smije progutati. Film treba staviti pod jezik ili na unutarnju stranu jednog ili drugog obraza i držati dok se potpuno ne otopi. Bolesnicima se savjetuje da ovlaže usta prije primjene. Bolesnici ne smiju gutati ili konzumirati hranu ili piće dok se film potpuno ne otopi. Stavljeni film ne smije se pomicati, a bolesnicima je potrebno pokazati pravilnu tehniku.

Kod bukalne primjene film je potrebno staviti na unutarnju stranu desnog ili lijevog obraza. Ako je potreban još jedan film da bi se postigla propisana doza, taj je dodatni film potrebno staviti na suprotnu stranu. Film treba držati na unutarnjoj strani obraza sve dok se potpuno ne otopi. Ako je potreban i treći film da bi se postigla propisana doza, treba ga staviti na unutarnju stranu desnog ili lijevog obraza nakon što su se dva prethodna filma otopila.

Kod sublingvalne primjene film je potrebno staviti pod jezik. Ako je potreban još jedan film da bi se dosegla propisana doza, taj je dodatni film potrebno staviti pod jezik na suprotnu stranu. Film treba držati pod jezikom sve dok se potpuno ne otopi. Ako je potreban i treći film da bi se postigla propisana doza, treba ga staviti pod jezik nakon što su se dva prethodna filma otopila.

Dnevnu dozu može činiti više Suboxone filmova različite jačine. Može ih se uzeti sve istodobno ili u dva odvojena navrata. Kada se stavljaju odvojeno, drugi film treba staviti sublingvalno i/ili bukalno čim se prvi otopio.

Istodobno se ne smije primijeniti više od dva filma. Valja paziti da se filmovi ne preklapaju.

Film nije namijenjen za lomljenje u manje dijelove ili dijeljenje u manje doze.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Teška respiratorna insuficijencija.
- Teško oštećenje jetrene funkcije.
- Akutni alkoholizam ili *delirium tremens*.
- Istodobna primjena opioidnih antagonista (naltrekson, nalmeffen) za liječenje ovisnosti o alkoholu ili opioidima.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Namjerna pogrešna uporaba, zlouporaba i uporaba lijeka u nezakonite svrhe

Buprenorfin se može rabiti na pogrešan način ili zlorabiti na sličan način kao i drugi, zakonom dopušteni ili zabranjeni opiodi. Neki rizici od namjerno pogrešne uporabe i zlouporabe uključuju predoziranje, širenje virusnih infekcija koje se prenose krvlju ili lokaliziranih i sistemskih infekcija, respiratornu depresiju i oštećenje jetrene funkcije. Ako buprenorfin namjerno uzima netko tko nije

bolesnik kojemu je namijenjen, takva uporaba predstavlja dodatni rizik da će osobe koje uzimaju buprenorfin kao primarni lijek zlouporabe postati novi ovisnici, a to se može dogoditi ako ga za nedopuštenu uporabu daje izravno bolesnik kojemu je lijek namijenjen ili ako se ne poduzmu mjere kako ne bi došlo do krađe lijeka.

Suboptimalno liječenje buprenorfinom/naloksonom može potaknuti bolesnika na način uporabe koji nije propisan, što dovodi do predoziranja ili napuštanja liječenja. Bolesnik koji uzima prenisku dozu buprenorfina/naloksona može pak sprječavati nekontrolirane simptome ustezanja samovoljnom uporabom opioida, alkohola ili drugih sedirajućih hipnotika kao što su benzodiazepini.

Kako bi se minimizirao rizik od načina uporabe koji nije propisan, zlouporabe i uporabe lijeka u nezakonite svrhe, potrebno je poduzeti mjere opreza pri propisivanju i izdavanju buprenorfina, odnosno izbjegavati propisivanje višestrukih količina na početku liječenja i provoditi kontrolne preglede uz klinički nadzor kakav odgovara potrebama bolesnika.

Kombiniranjem buprenorfina s naloksonom u lijeku Suboxone namjerava se spriječiti namjerna pogrešna uporaba i zlouporaba buprenorfina. Smatra se da je pogrešna uporaba lijeka Suboxone intravenskom ili intranazalnom primjenom manje vjerojatna nego uporaba samo buprenorfina, jer nalokson u ovom lijeku može potaknuti razvoj simptoma ustezanja u osoba ovisnih o heroinu, metadonu ili drugim opioidnim agonistima.

Poremećaji disanja povezani sa spavanjem

Opioidi mogu uzrokovati poremećaje disanja povezane sa spavanjem uključujući centralnu apneju u spavanju (CAS) i hipoksemiju povezanu sa spavanjem. Primjena opioida povećava rizik od CAS-a koji je ovisan o dozi. U bolesnika s CAS-om, potrebno je razmotriti smanjenje ukupne doze opioida.

Respiratorna depresija

Zabilježeno je više smrtnih slučajeva prouzročenih respiratornom depresijom, a osobito kada se buprenorfin primjenjivao u kombinaciji s benzodiazepinima (vidjeti dio 4.5) ili kada se buprenorfin nije uzimao onako kako je propisano. Smrtni slučajevi zabilježeni su i povezano s istodobnom primjenom buprenorfina i drugih depresora kao što su alkohol ili drugih opioida. U nekih osoba koje nisu ovisne o opioidima i nemaju toleranciju na učinke opioida, primjena buprenorfina može dovesti do potencijalno smrtonosne respiratorne depresije.

Ovaj lijek treba primjenjivati pažljivo u bolesnika s astmom ili respiratornom insuficijencijom (npr. kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću, plućnim srcem, smanjenom respiratornom rezervom, hipoksijom, hiperkapnijom, već prisutnom respiratornom depresijom ili kifoskoliozom (zakrivljenost kralježnice koja dovodi do mogućeg nedostatka zraka)).

U djece i osoba koje nisu ovisnici, kombinacija buprenorfin/nalokson može u slučaju nehotičnog ili hotimičnog gutanja prouzročiti tešku, potencijalno smrtonosnu respiratornu depresiju. Bolesnike se mora upozoriti da vrećicu lijeka čuvaju na sigurnom mjestu, da je nikada ne otvaraju unaprijed, da drže vrećice izvan dohvata djece i ostalih članova domaćinstva, i da nikada ne primjenjuju ovaj lijek pred djecom. U slučaju nehotičnog uzimanja lijeka ili sumnje da je došlo do ingestije, potrebno je odmah potražiti hitnu medicinsku pomoć.

Depresija središnjeg živčanog sustava

Buprenorfin/nalokson mogu prouzročiti omamljenost, osobito kad se uzimaju zajedno s alkoholom ili depresorima središnjeg živčanog sustava (SŽS) (kao što su benzodiazepini, trankvilizatori, sedativi ili hipnotici; vidjeti dijelove 4.5 i 4.7).

Rizik od istodobne primjene sedativa kao što su benzodiazepini ili srodnih lijekova

Istodobna primjena buprenorfina/naloksona i sedativa, kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi, mogu za posljedicu imati sedaciju, respiratornu depresiju, komu i smrt. Zbog tih rizika istodobno propisivanje s tim sedativima treba biti rezervirano za one bolesnike kod kojih nisu moguće druge opcije liječenja. Kada se odluči propisati buprenorfin/nalokson istodobno sa sedativima, potrebno je propisati najnižu učinkovitu dozu sedativa, a terapija treba biti što kraćeg trajanja. Bolesnike je potrebno pomno pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma respiratorne depresije i sedacije. U tom se smislu izrazito preporučuje upozoriti bolesnike i njihove negovatelje na te simptome (vidjeti dio 4.5).

Serotoninski sindrom

Istodobna primjena lijeka Suboxone i drugih serotonergičkih lijekova kao što su inhibitori MAO, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI), inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI) ili triciklički antidepresivi mogu dovesti do serotoninskog sindroma koji je stanje opasno po život (vidjeti dio 4.5).

Ako je klinički opravdano istodobno liječenje drugim serotonergičkim lijekovima, savjetuje se pažljivo nadziranje bolesnika, posebno tijekom početka liječenja i povećanja doze.

Simptomi serotoninskog sindroma mogu uključivati promjene mentalnog statusa, autonomnu nestabilnost, neuromuskulatorne poremećaje i/ili simptome poremećaja probavnog sustava.

Ako se sumnja na serotoninski sindrom, potrebno je razmotriti smanjenje doze ili prekid terapije ovisno o težini simptoma.

Ovisnost

Buprenorfin je parcijalni agonist μ (mi)-opioidnih receptora i kronična primjena dovodi do ovisnosti opioidnog tipa. Ispitivanja na životinjama, kao i kliničko iskustvo, pokazala su da buprenorfin može izazvati ovisnost, ali znatno manjeg stupnja nego potpuni agonist, npr. morfin.

Ne preporučuje se nagli prekid terapije jer to može prouzročiti sindrom ustezanja lijeka koji može nastupiti s odgodom.

Hepatitis i događaji oštećenja jetrene funkcije

U kliničkim ispitivanjima i izvješćima o nuspojavama nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi akutnog oštećenja jetrene funkcije. Poremećaji su bili u rasponu od prolaznih asimptomatskih povišenja jetrenih transaminaza do pojedinačnih prikaza slučajeva zatajenja jetre, nekroze jetre, hepatorenalnog sindroma, hepatalne encefalopatije i smrti. U mnogim ih je slučajevima prouzročila, ili im je pridonijela, prisutnost prethodno postojećeg oštećenja mitohondrija (genetička bolest, abnormalnosti jetrenih enzima, infekcija virusom hepatitisa B ili hepatitisa C, zlorporaba alkohola, anoreksija, istodobna primjena drugih potencijalno hepatotoksičnih lijekova) i nastavljane s intravenskom uporabom sredstava ovisnosti. Spomenute čimbenike mora se uzeti u obzir prije propisivanja buprenorfina/naloksona kao i tijekom samog liječenja. Kada se sumnja na događaj povezan s jetrom, potrebna je daljnja biološka i etiološka procjena. Ovisno o nalazima, primjenu lijeka može se prekinuti, ali oprezno, tako da se spriječi nastanak simptoma ustezanja i da se spriječi vraćanje na uporabu nezakonitih droga. Ako se nastavi s liječenjem, potrebno je pomno pratiti jetrenu funkciju.

Izazivanje sindroma ustezanja od opioda

Pri započinjanju terapije buprenorfinom/naloksonom, liječnik mora voditi računa o parcijalnom agonističkom profilu buprenorfina i o tome da on može naglo uzrokovati simptome ustezanja u bolesnika ovisnih o opioidima, osobito ako je između njihove primjene i posljednje uporabe heroina ili drugog kratkodjelujućeg opioda prošlo manje od 6 sati, ili ako je od posljednje doze metadona prošlo manje od 24 sata. Tijekom razdoblja prelaska s buprenorfina ili metadona na buprenorfin/nalokson bolesnike je potrebno pratiti jer su zabilježeni simptomi ustezanja. Da bi se izbjeglo poticanje

simptoma ustezanja buprenorfinom, s uvođenjem buprenorfina/naloksona treba započeti kada su objektivni znakovi ustezanja očiti (vidjeti dio 4.2).

Simptomi ustezanja mogu biti povezani i sa suboptimalnim doziranjem.

Oštećenje jetrene funkcije

Učinci oštećenja jetrene funkcije na farmakokinetiku buprenorfina i naloksona procijenjeni su u ispitivanju nakon stavljanja lijeka u promet. I buprenorfin i nalokson opsežno se metaboliziraju u jetri i ustanovljeno je da su razine i buprenorfina i naloksona u plazmi više u bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem jetrene funkcije u usporedbi sa zdravim ispitanicima. U bolesnika je potrebno pratiti moguću pojavu znakova i simptoma naglog ustezanja od opioida, toksičnosti ili predoziranja prouzročenih povišenim razinama naloksona i/ili buprenorfina.

Prije početka terapije preporučuje se provesti i dokumentirati osnovne pretrage jetrene funkcije i status s obzirom na virusni hepatitis. Rizik od oštećenja jetrene funkcije veći je u bolesnika koji su pozitivni na virusni hepatitis, koji istodobno uzimaju više lijekova (vidjeti dio 4.5) i/ili imaju disfunkciju jetre. Preporučuje se redovito praćenje jetrene funkcije (vidjeti dio 4.4).

Buprenorfin/nalokson treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dijelove 4.3 i 5.2). U bolesnika s teškom insuficijencijom jetre primjena buprenorfina/naloksona je kontraindicirana.

Oštećenje bubrežne funkcije

Eliminacija putem bubrega može biti produljena jer se 30% primijenjene doze eliminira tim putem. U bolesnika sa zatajenjem bubrega nakupljaju se metaboliti buprenorfina. Preporučuje se oprez pri doziranju bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina < 30 ml/min) (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Inhibitori CYP3A4

Lijekovi koji inhibiraju enzim CYP3A4 mogu dovesti do povišenih koncentracija buprenorfina. Stoga može biti potrebno sniziti dozu buprenorfina/naloksona. U bolesnika koji su već liječeni inhibitorima CYP3A4 treba pažljivo titrirati dozu buprenorfina/naloksona, jer tim bolesnicima može biti dovoljna snižena doza (vidjeti dio 4.5).

Učinci skupine lijekova

Opioidi mogu izazvati ortostatsku hipotenziju u izvanbolničkih bolesnika.

Opioidi mogu povišiti tlak cerebrospinalne tekućine što može prouzročiti napadaje, stoga je potreban oprez kada se opioidi primjenjuju u bolesnika s ozljedama glave, intrakranijalnim lezijama, u drugim situacijama u kojima može biti povišen cerebrospinalni tlak ili u bolesnika s napadajima u anamnezi.

Opioide je potrebno primjenjivati uz oprez u bolesnika s hipotenzijom, hipertrofijom prostate ili stenozom uretre.

Opioidima potaknute mioza, promjene razine svijesti ili promjene u percepciji bola kao simptoma bolesti mogu utjecati na bolesnikovu procjenu ili prikriti dijagnozu ili klinički tijek istodobne bolesti.

Opioide je potrebno primjenjivati uz oprez u bolesnika s miksedemom, hipotireozom ili insuficijencijom kore nadbubrežne žlijezde (npr. Addisonova bolest).

Pokazalo se da opioidi povećavaju intrakoleđohalni tlak i stoga ih je potrebno primjenjivati uz oprez u bolesnika s disfunkcijom žučnog sustava.

Opioide je potrebno primjenjivati uz oprez u starijih i oslabljenih bolesnika.

Na temelju iskustva s morfinom, istodobna primjena inhibitora monoaminooksidaze (MAOI) može pojačati učinke opioida (vidjeti dio 4.5).

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži tekući maltitol. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži bojilo *sunset yellow* (E 110). Bojilo *sunset yellow* može prouzročiti alergijske reakcije.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po filmu, tj. zanemarive količine natrija.

Pedijatrijska populacija

Primjena u adolescenata (u dobi od 15 do < 18 godina)

Zbog nedostatka podataka u adolescenata (u dobi od 15 do < 18 godina), bolesnike u ovoj dobnoj skupini treba pomnije pratiti tijekom liječenja.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Buprenorfin/nalokson ne smije se uzimati zajedno s:

- alkoholnim pićima ili lijekovima koji sadrže alkohol, jer alkohol povećava sedacijski učinak buprenorfina (vidjeti dio 4.7).

Buprenorfin/nalokson treba uzimati s oprezom kada se istodobno primjenjuju:

- sedativi kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi.
Istodobna primjena opioida i sedativa kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi povećava rizik od sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti zbog aditivnog učinka depresora na SŽS. Dozu i trajanje istodobne primjene sedativa treba ograničiti (vidjeti dio 4.4). Bolesnike se mora upozoriti na to da je iznimno opasno samovoljno uzimati benzodiazepine koji im nisu propisani dok uzimaju ovaj lijek, a također ih treba upozoriti da uzimaju benzodiazepine zajedno s ovim lijekom isključivo prema uputama svoga liječnika (vidjeti dio 4.4).
- gabapentinoidi (gabapentin i pregabalin), jer istodobna primjena s lijekom Suboxone može dovesti do respiratorne depresije, hipotenzije, duboke sedacije, kome ili smrti (vidjeti dio 4.4)
- drugi depresori središnjeg živčanog sustava, drugi derivati opioida (npr. metadon, analgetici i antitusici), neki antidepresivi, sedacijski antagonisti receptora H1, barbiturati, anksiolitici osim benzodiazepina, neuroleptici, klonidin i srodne tvari: te kombinacije povećavaju depresiju središnjeg živčanog sustava. Zbog smanjene razine pozornosti upravljanje vozilima i strojevima može biti opasno.
- Nadalje, odgovarajući stupanj analgezije može biti teško postići kada se u bolesnika koji primaju buprenorfin/nalokson primjenjuje potpuni opioidni agonist. Stoga postoji mogućnost predoziranja potpunim agonistom, osobito kad se pokušavaju poništiti učinci parcijalnog agonista buprenorfina ili kad su razine buprenorfina u plazmi u opadanju.
- serotonergički lijekovi kao što su inhibitori MAO, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI), inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI) ili triciklički antidepresivi zbog povećanja rizika od serotoninskog sindroma, koji je stanje potencijalno opasno po život (vidjeti dio 4.4)
- Naltrekson i nalmeften opioidni su antagonisti koji mogu blokirati farmakološke učinke buprenorfina. Njihova istodobna primjena tijekom terapije buprenorfinom/naloksonom

kontraindicirana je zbog potencijalno opasnih interakcija koje bi mogle dovesti do naglog razvoja dugih i jakih simptoma ustezanja od opioda (vidjeti dio 4.3).

- Inhibitori CYP3A4: ispitivanje interakcije buprenorfina s ketokonazolom (snažnim inhibitorom CYP3A4) rezultiralo je povećanjem vrijednosti C_{max} i AUC-a (površina ispod krivulje) buprenorfina (približno 50 % odnosno 70 %) i u manjoj mjeri norbuprenorfina. Bolesnike koji primaju Suboxone valja pomno pratiti, a u slučaju kombinacije sa snažnim inhibitorima CYP3A4 (npr. inhibitorima proteaze kao što su ritonavir, nelfinavir ili indinavir, ili azolnim antimikoticima kao što su ketokonazol ili itrakonazol, makrolidni antibiotici) može biti potrebno sniženje doze.
- Induktori CYP3A4: Istodobna primjena induktora CYP3A4 s buprenorfinom može sniziti koncentracije buprenorfina u plazmi i potencijalno rezultirati suboptimalnim liječenjem ovisnosti o opioidima buprenorfinom. Preporučuje se pomno praćenje bolesnika koji primaju buprenorfin/nalokson ako se istodobno primjenjuju induktori (npr. fenobarbital, karbamazepin, fenitoin, rifampicin). U skladu s tim može biti potrebno prilagoditi dozu buprenorfina ili induktora CYP3A4.
- Na temelju iskustva s morfinom, istodobna primjena MAOI-a može dovesti do pojačanih učinaka opioda.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni buprenorfina/naloksona u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat.

Pred kraj trudnoće, buprenorfin može izazvati respiratornu depresiju u novorođenčeta, čak i nakon kratkog razdoblja primjene. Dugotrajna primjena buprenorfina u posljednjem tromjesečju trudnoće može prouzročiti sindrom ustezanja u novorođenčeta (npr. hipertoniju, neonatalni tremor, neonatalnu agitaciju, mioklonus ili konvulzije). Sindrom se obično pojavi s odgodom od nekoliko sati do nekoliko dana nakon rođenja.

Zbog dugog poluvijeka buprenorfina, na kraju trudnoće treba razmisliti o praćenju neonatalnog razvoja tijekom nekoliko dana radi sprječavanja rizika od respiratorne depresije ili sindroma ustezanja u novorođenčeta.

Nadalje, uporabu buprenorfina/naloksona tijekom trudnoće treba odobriti liječnik. Buprenorfin/nalokson smije se primjenjivati tijekom trudnoće samo ako je potencijalna korist veća od od potencijalnog rizika za fetus.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se nalokson u majčino mlijeko. Buprenorfin i njegovi metaboliti izlučuju se u majčino mlijeko. U štakora je ustanovljeno da buprenorfin inhibira laktaciju. Stoga dojenje treba prekinuti za vrijeme liječenja lijekom Suboxone.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama pokazala su smanjenje plodnosti u ženki pri visokim dozama (sistemska izloženost > 2,4 puta veća od izloženosti u ljudi pri maksimalnoj preporučenoj dozi od 24 mg buprenorfina na temelju AUC-a, vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Buprenorfin/nalokson malo do umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima kada se primjenjuje bolesnicima ovisnima o opioidima. Ovaj lijek može uzrokovati omamljenost, omaglicu ili narušeno razmišljanje, osobito tijekom uvođenja terapije i prilagodbe doze. Ako se uzima zajedno s alkoholom ili depresorima središnjeg živčanog sustava, učinak će vjerojatno biti izraženiji (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Bolesnike treba upozoriti da pri upravljanju vozilima ili rukovanju opasnim strojevima buprenorfin/nalokson može negativno utjecati na njihovu sposobnost provođenja tih aktivnosti.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Tijekom ključnih kliničkih ispitivanja, najčešće zabilježene nuspojave povezane s liječenjem bile su konstipacija i simptomi obično povezani s ustezanjem od droga (tj. nesanica, glavobolja, mučnina, hiperhidroza i bol). U nekim su se prijavama napadaji, povraćanje, proljev i povišene vrijednosti na testovima jetrene funkcije smatrali ozbiljnim nuspojavama.

Najčešće prijavljene nuspojave povezane sa sublingvalnom odnosno bukalnom primjenom buprenorfina/naloksona bile su oralna hipoestezija odnosno eritem oralne mukoze. Ostale nuspojave povezane s liječenjem zabilježene u više od jednog bolesnika bile su konstipacija, glosodinija i povraćanje.

Tablični popis nuspojava

Uključene su i nuspojave zabilježene tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet.

Učestalost mogućih nuspojava navedenih u nastavku definirana je na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1: Nuspojave povezane s liječenjem zabilježene u kliničkim ispitivanjima i tijekom praćenja nakon stavljanja buprenorfina/naloksona u promet

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Nepoznato
<i>Infekcije i infestacije</i>		influenca, infekcija, faringitis, rinitis	infekcija mokraćnih puteva, vaginalna infekcija	
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>			anemija, leukocitoza, leukopenija, limfadenopatija, trombocitopenija	
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>			preosjetljivost	anafilaktički šok
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>			smanjeni apetit, hiperglikemija, hiperlipidemija, hipoglikemija	

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Nepoznato
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	nesanica	anksioznost, depresija, smanjeni libido, nervoza, poremećeno razmišljanje	neuobičajeni snovi, agitacija, apatija, depersonalizacija, ovisnost o lijeku, euforično raspoloženje, hostilnost	halucinacije
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	glavobolja	migrena, omaglica, hipertonijska, parestezija, somnolencija	amnezija, poremećaj pažnje, hiperkinezija, napadaj, poremećaj govora, tremor	jetrena encefalopatija, sinkopa
<i>Poremećaji oka</i>		ambliopija, poremećaj suzenja	konjunktivitis, mioza, zamagljen vid	
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>				vertiglavica
<i>Srčani poremećaji</i>			angina pectoris, bradikardija, infarkt miokarda, palpitacije, tahikardija	
<i>Krvožilni poremećaji</i>		hipertenzija, vazodilatacija	hipotenzija	ortostatska hipotenzija
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta</i>		kašalj	astma, dispneja, zijevanje	bronhospazam, respiratorna depresija
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	konstipacija, mučnina	bol u abdomenu, proljev, dispepsija, flatulencija, eritem oralne sluznice, povraćanje	oralna hipoestezija, glosodinijska, ulceracije u ustima, edem usta, oralni bol, oralna parestezija, promjena boje jezika	glositis, stomatitis, zubni karijes
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>		abnormalna jetrena funkcija		hepatitis, akutni hepatitis, žutica, hepatička nekroza, hepatorenalni sindrom
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	hiperhidroza	pruritus, osip, urtikarija	akne, alopecija, ekfolijativni dermatitis, suha koža,	angioedem

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Nepoznato
			izraslina na koži	
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>		bol u leđima, artralgija, spazmi mišića, mialgija	artritis	
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>		abnormalnosti urina	albuminurija, dizurija, hematurija, nefrolitijaza, retencija urina	
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>		erektilna disfunkcija	amenoreja, poremećaj ejakulacije, menoragija, metroragija	
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	sindrom ustezanja	astenija, bol u prsištu, zimica, pireksija, malaksalost, bol, periferni edem	hipotermija	neonatalni sindrom ustezanja
<i>Pretrage</i>		Odstupanja u nalazima pretraga funkcije jetre, smanjena težina	povišene vrijednosti kreatinina u krvi	povišene vrijednosti transaminaza
<i>Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije</i>		ozljeda	toplinski udar, trovanje (intoksikacija)	

Opis odabranih nuspojava

U slučajevima namjerne pogrešne uporabe intravenskom primjenom, neke se nuspojave pripisuju takvoj pogrešnoj uporabi prije nego lijeku, a one uključuju lokalne reakcije koje su ponekad septičke (apsces, celulitis), potencijalno ozbiljan akutni hepatitis i druge infekcije kao što su upala pluća, endokarditis (vidjeti dio 4.4).

U bolesnika s izrazitom ovisnošću, početna primjena buprenorfina može uzrokovati sindrom ustezanja sličan onom povezanom s naloksonom (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Simptomi

Respiratorna depresija kao posljedica depresije središnjeg živčanog sustava glavni je simptom zbog kojega je potrebna intervencija u slučaju predoziranja, jer može dovesti do respiratornog aresta i smrti.

Znakovi predoziranja mogu također uključivati somnolenciju, ambliopiju, miozu, hipotenziju, mučninu, povraćanje i/ili poremećaje govora.

Liječenje

Potrebno je uvesti opće potporne mjere, uključujući pomno praćenje respiratornog i kardijalnog statusa bolesnika. Treba provoditi simptomatsko liječenje respiratorne depresije i standardne mjere intenzivne skrbi. Potrebno je osigurati prohodnost dišnih puteva te asistirano ili kontrolirano disanje. Bolesnika treba premjestiti na odjel gdje postoji kompletna oprema za oživljavanje.

Ako bolesnik povraća, mora se spriječiti aspiracija povraćenog sadržaja.

Preporučuje se uporaba antagonista opioda (tj. naloksona), iako je učinak koji može imati na otklanjanje respiratornih simptoma predoziranja buprenorfinom umjeren u usporedbi s njegovim učincima na potpune agoniste opioda.

Ako se primijeni nalokson, pri određivanju trajanja liječenja i medicinskog nadzora potrebnog da bi se poništili učinci predoziranja treba uzeti u obzir dugotrajno djelovanje buprenorfina. Nalokson se može ukloniti brže od buprenorfina što omogućava povratak prethodno kontroliranih simptoma predoziranja buprenorfinom, pa može biti potrebna kontinuirana infuzija. Ako infuzija nije moguća, može biti potrebno ponavljati doziranje naloksona. Brzine primijenjene intravenske infuzije treba titrirati prema reakciji bolesnika.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: ostali lijekovi s djelovanjem na živčani sustav, lijekovi koji se primjenjuju za liječenje poremećaja ovisnosti, ATK oznaka: N07BC51.

Mehanizam djelovanja

Buprenorfin je parcijalni agonist/antagonist opioda koji se veže za μ - i κ - (kapa) opiodne receptore u mozgu. Aktivnost buprenorfina u terapiji održavanja opiodima pripisuje se njegovim sporo reverzibilnim svojstvima u odnosu na μ -opiodne receptore što tijekom duljeg razdoblja može minimizirati potrebu ovisnika za lijekovima.

U ispitivanjima kliničke farmakologije opažen je vršni učinak opiodnih agonista u osoba ovisnih o opiodima.

Nalokson je antagonist μ -opiodnih receptora. Kad se primjenjuje peroralno ili sublingvalno u uobičajenim dozama u bolesnika u fazi ustezanja od opioda, nalokson pokazuje mali ili nikakav farmakološki učinak jer se gotovo potpuno metabolizira pri prvom prolasku kroz jetru. Međutim, kad ga osoba ovisna o opiodima primijeni intravenski, prisutnost naloksona u lijeku Suboxone izaziva izrazite učinke opiodnog antagonista i ustezanja od opioda, što odvraća od intravenske zlouporabe.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Podaci o djelotvornosti i sigurnosti buprenorfina/naloksona dobiveni su prvenstveno iz jednogodišnjeg kliničkog ispitivanja koje je obuhvaćalo 4-tjednu randomiziranu dvostruko slijepu usporedbu buprenorfina/naloksona, buprenorfina i placeba, nakon čega je slijedilo 48-tjedno ispitivanje sigurnosti buprenorfina/naloksona. U tom je ispitivanju 326 ispitanika ovisnih o heroinu randomizirano u skupinu koja je primala buprenorfin/nalokson u dozi od 16 mg dnevno, buprenorfin u dozi od 16 mg dnevno ili placebo. Za ispitanike randomizirane u jednu od dvije skupine koje su primale djelatnu tvar, doziranje je započelo s 8 mg buprenorfina 1. dana, a 2. dana ispitanici su primili 16 mg (dvaput po 8 mg) buprenorfina. Ispitanici randomizirani u skupinu koja će primati buprenorfin/nalokson

prebačeni su 3. dana na kombiniranu tabletu. Ispitanici su se svakodnevno javljali u kliniku (od ponedjeljka do petka) radi doziranja i ocjene djelotvornosti liječenja. Za vikend su im izdavane doze koje su uzimali kod kuće. Primarna usporedba u ispitivanju bila je zasebna ocjena djelotvornosti buprenorfina odnosno buprenorfina/naloksone naspram placeba. Među uzorcima urina uzimanim tri puta tjedno, postotak uzoraka negativnih na neispitivane opioide bio je statistički veći naspram placeba i za buprenorfin/nalokson ($p < 0,0001$) i za buprenorfin ($p < 0,0001$).

U dvostruko slijepom ispitivanju s dvostrukim placebom, provedenom na usporednim skupinama, u kojem se uspoređivala primjena etanolne otopine buprenorfina naspram potpunog agonista kao usporednog lijeka, 162 ispitanika bila su randomizirana u skupinu koja je primala sublingvalno etanolnu otopinu buprenorfina u dozi od 8 mg dnevno (doza koja je približno usporediva s dozom od 12 mg buprenorfina/naloksone dnevno) ili dvije relativno niske doze usporednog lijeka, od kojih je jedna bila dovoljno niska da posluži kao zamjena za placebo. Faza indukcije trajala je 3 do 10 dana, faza održavanja 16 tjedana i faza detoksikacije 7 tjedana. Buprenorfin je na dozu održavanja titriran do 3. dana, a doze usporednog lijeka titrirane su postupnije. Na temelju broja ispitanika koji su ostali na liječenju i postotka uzoraka urina prikupljenih tri puta tjedno koji su bili negativni na neispitivane opioide, buprenorfin je bio učinkovitiji u zadržavanju heroinskih ovisnika na liječenju i smanjivanju njihove uporabe opioida za vrijeme liječenja nego niska doza usporednog lijeka. Učinkovitost buprenorfina u dozi od 8 mg dnevno bila je slična onoj umjerene doze usporednog lijeka, iako ekvivalentnost nije dokazana.

U multicentričnom randomiziranom kontroliranom ispitivanju 92 bolesnika primala su Suboxone film ili Suboxone sublingvalne tablete nakon 7-dnevnog uvodnog (*run-in*) razdoblja sa Suboxone sublingvalnim tabletama. Pokazalo se da je za vidljivo otapanje sublingvalnih tableta potrebno u prosjeku 4 minute, a za otapanje sublingvalnog filma u prosjeku 3 minute. Kada se ispitivala mogućnost uklanjanja primijenjenog sublingvalnog filma, pokazalo se da nakon 30 sekundi nijedan ispitanik nije mogao ukloniti cijeli ili dio sublingvalnog filma. Međutim, kada su ispitanici primijenili 2 ili više filmova, mogli su s većom vjerojatnošću ukloniti dio ili cijeli film nakon 30 sekundi. Istodobno se ne smije primijeniti više od 2 filma (vidjeti dio 4.2).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Buprenorfin

Apsorpcija

Kad se uzima peroralno, buprenorfin se metabolizira pri prvom prolasku N-dealkilacijom i konjugacijom s glukuronskom kiselinom u tankom crijevu i jetri. Zbog toga primjena ovog lijeka peroralnim putem nije prikladna.

Razine buprenorfina u plazmi povećale su se s povećanjem sublingvalne doze buprenorfina/naloksone. Ustanovljena je velika varijabilnost među bolesnicima s obzirom na razine buprenorfina u plazmi, ali promatrano pojedinačno za svakog ispitanika varijabilnost je bila mala.

Tablica 2. Farmakokinetički parametri (srednja vrijednost $\pm$ SD) buprenorfina i naloksone nakon sublingvalne primjene Suboxone filma

Farmakokinetički parametar	Doza Suboxone filma (mg)			
	2 mg/0,5 mg	4 mg/1 mg*	8 mg/2 mg	12 mg/3 mg
Buprenorfin				
$C_{\max}$ (ng/ml)	0,947 $\pm$ 0,374	1,40 $\pm$ 0,687	3,37 $\pm$ 1,80	4,55 $\pm$ 2,50
$T_{\max}$ (h) medijan, (min-maks)	1,53 (0,75 - 4,0)	1,50 (0,5; 3,0)	1,25 (0,75 - 4,0)	1,50 (0,5; 3,0)
$AUC_{\inf}$ (ng.h/ml)	8,654 $\pm$ 2,854	13,71 $\pm$ 5,875	30,45 $\pm$ 13,03	42,06 $\pm$ 14,64
$t_{1/2}$ (h)	33,41 $\pm$ 13,01	24,30 $\pm$ 11,03	32,82 $\pm$ 9,81	34,66 $\pm$ 9,16
Norbuprenorfin				

Farmakokinetički parametar	Doza Suboxone filma (mg)			
	2 mg/0,5 mg	4 mg/1 mg*	8 mg/2 mg	12 mg/3 mg
C _{max} (ng/ml)	0,312 ± 0,140	0,617 ± 0,311	1,40 ± 1,08	2,37 ± 1,87
T _{max} (h) medijan, (min-maks)	1,38 (0,5 - 8,0)	1,25 (0,5; 48,0)	1,25 (0,75 - 12,0)	1,25 (0,75; 8,0)
AUC _{inf} (ng.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
Nalokson				
C _{max} (ng/ml)	0,054 ± 0,023	0,0698 ± 0,0378	0,193 ± 0,091	0,238 ± 0,144
T _{max} (h) medijan, (min-maks)	0,75 (0,5 - 2,0)	0,75 (0,5; 1,5)	0,75 (0,5 - 1,25)	0,75 (0,50; 1,25)
AUC _{inf} (ng.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

*Nema podataka za film jačine 4 mg/1 mg; on je po sastavu proporcionalan filmu jačine 2 mg/0,5 mg i po veličini je jednak filmu jačine 2 × 2 mg/0,5 mg.

Tablica 3. Promjene farmakokinetičkih parametara pri sublingvalnoj ili bukalnoj primjeni Suboxone filma u usporedbi sa Suboxone sublingvalnim tabletama

Doziranje	Farmako-kinetički parametar	Povećanje buprenorfina			Farmako-kinetički parametar	Povećanje naloksona		
		Usporedba sublingv. filma i sublingv. tablete	Usporedba bukalnog filma i sublingv. tablete	Usporedba bukalnog filma i sublingv. filma		Usporedba sublingv. filma i sublingv. tablete	Usporedba bukalnog filma i sublingv. tablete	Usporedba bukalnog filma i sublingv. filma
1 × 2 mg/0,5 mg	C _{max}	22 %	25 %	-	C _{max}	-	-	-
	AUC _{0-last}	-	19 %	-	AUC _{0-last}	-	-	-
2 × 2 mg/0,5 mg	C _{max}	-	21 %	21 %	C _{max}	-	17 %	21 %
	AUC _{0-last}	-	23 %	16 %	AUC _{0-last}	-	22 %	24 %
1 × 8 mg/2 mg	C _{max}	28 %	34 %	-	C _{max}	41 %	54 %	-
	AUC _{0-last}	20 %	25 %	-	AUC _{0-last}	30 %	43 %	-
1 × 12 mg/3 mg	C _{max}	37 %	47 %	-	C _{max}	57 %	72 %	9 %
	AUC _{0-last}	21 %	29 %	-	AUC _{0-last}	45 %	57 %	-
1 × 8 mg/2 mg plus 2 × 2 mg/0,5 mg	C _{max}	-	27 %	13 %	C _{max}	17 %	38 %	19 %
	AUC _{0-last}	-	23 %	-	AUC _{0-last}	-	30 %	19 %

Napomena 1. '–' označava da nema promjene kada su intervali pouzdanosti od 90 % za omjere geometrijskih sredina vrijednosti C_{max} i AUC_{0-last} unutar granice od 80 % do 125 %.

Napomena 2. Nema podataka za film jačine 4 mg/1 mg; on je po sastavu proporcionalan filmu jačine 2 mg/0,5 mg i po veličini je jednak filmu jačine 2 × 2 mg/0,5 mg.

Distribucija

Nakon apsorpcije buprenorfina slijedi faza brze distribucije (poluvijek distribucije od 2 do 5 sati).

Buprenorfin je izrazito lipofilan zbog čega brzo prodire kroz krvno-moždanu barijeru.

Približno je 96 % buprenorfina vezano na proteine, prvenstveno na alfa-globulin i beta-globulin.

Biotransformacija

Buprenorfin se metabolizira prvenstveno N-dealkilacijom u jetri putem mikrosomalnih enzima

CYP3A4. Ishodišna molekula i primarni dealkilirani metabolit norbuprenorfin kasnije se

metaboliziraju glukuronidacijom. Norbuprenorfin se veže za receptore opioida *in vitro*, međutim, nije poznato pridonosi li norbuprenorfin ukupnom učinku buprenorfina/naloksona.

Eliminacija

Eliminacija buprenorfina je dvo- ili troeksponencijalna, a srednja vrijednost poluvijeka terminalne eliminacije iz plazme navedena je u tablici 2.

Buprenorfin se nakon izlučivanja glukurokonjugiranih metabolita putem žuči izlučuje stolicom (~70 %), dok se ostatak (~30 %) izlučuje urinom.

Linearnost/nelinearnost

Vrijednosti C_{max} i AUC buprenorfina povećavaju se linearno s povećanjem doze (u rasponu od 4 do 16 mg), iako to povećanje nije izravno proporcionalno dozi.

Nalokson

Apsorpcija

Srednje vrijednosti vršnih koncentracija naloksona u plazmi bile su preniske da bi se procijenila proporcionalnost dozi, pa u sedam od osam testiranih ispitanika kojima su razine naloksona u plazmi bile iznad granice kvantifikacije (0,05 ng/ml) 2 sata poslije doze nalokson više nije bio mjerljiv. Utvrđeno je da nalokson ne utječe na farmakokinetiku buprenorfina, a slične koncentracije buprenorfina u plazmi postižu se i sublingvalnim tabletama buprenorfina i buprenorfin/nalokson sublingvalnim filmom.

Distribucija

Približno 45 % naloksona veže se za proteine, prvenstveno za albumin.

Biotransformacija

Nalokson se metabolizira u jetri, prvenstveno glukuronidacijom, a izlučuje se urinom.

Izravnom glukuronidacijom naloksona nastaje nalokson 3-glukuronid, a dolazi i do N-dealkilacije i redukcije 6-okso skupine.

Eliminacija

Nalokson se izlučuje urinom, a srednja vrijednost poluvijeka eliminacije iz plazme iznosi od 2 do 12 sati.

Posebne populacije

Starije osobe

Nema dostupnih podataka o farmakokinetici u starijih bolesnika.

Oštećenje bubrežne funkcije

Eliminacija putem bubrega ima relativno malu ulogu (~30 %) u ukupnom klirensu buprenorfina/naloksona. Nije potrebna prilagodba doze na temelju bubrežne funkcije, ali preporučuje se oprez kad se doza primjenjuje u osoba s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.3).

Oštećenje jetrene funkcije

Učinci oštećenja jetrene funkcije na farmakokinetiku buprenorfina procijenjeni su u ispitivanju nakon stavljanja lijeka u promet. Tablica 4 sažeto prikazuje rezultate kliničkog ispitivanja u kojemu je izloženost buprenorfinu i naloksonu utvrđena nakon primjene buprenorfin/nalokson sublingvalne tablete od 2,0 mg/0,5 mg u zdravih ispitanika i onih s različitim stupnjevima oštećenja jetrene funkcije.

Tablica 4. Utjecaj oštećenja jetrene funkcije na farmakokinetičke parametre buprenorfina i naloksona nakon primjene lijeka Suboxone (relativna promjena u odnosu na zdrave ispitanike)

Farmako-kinetički parametar	Blago oštećenje jetrene funkcije (Child-Pugh stupanj A) (n = 9)	Umjereno oštećenje jetrene funkcije (Child-Pugh stupanj B) (n = 8)	Teško oštećenje jetrene funkcije (Child-Pugh stupanj C) (n = 8)
Buprenorfin			
C _{max}	Povećanje od 1,2 puta	Povećanje od 1,1 puta	Povećanje od 1,7 puta
AUC _{last}	Slično kontrolnoj skupini	Povećanje od 1,6 puta	Povećanje od 2,8 puta
Nalokson			
C _{max}	Slično kontrolnoj skupini	Povećanje od 2,7 puta	Povećanje od 11,3 puta
AUC _{last}	Povećanje od 0,2 puta	Povećanje od 3,2 puta	Povećanje od 14,0 puta

Sveukupno promatrano, u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije izloženost buprenorfinu u plazmi povećana je približno 3 puta, a izloženost naloksonu u plazmi 14 puta.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Kombinacija buprenorfina i naloksona ispitana je u životinja u ispitivanjima akutne toksičnosti i toksičnosti ponovljenih doza (do 90 dana u štakora). Nije primijećeno sinergističko pojačanje toksičnosti. Neželjeni učinci temeljili su se na poznatoj farmakološkoj aktivnosti opioidnih agonista i/ili antagonista.

Kombinacija (4:1) buprenorfinoklorida i naloksonoklorida nije imala mutagene učinke u ispitivanju mutagenosti na bakterijama (Amesov test) i nije bila klastogenična u citogenetičkom ispitivanju *in vitro* na ljudskim limfocitima ili u intravenskom mikronukleusnom testu u štakora.

Ispitivanja utjecaja na reprodukciju u štakora pokazala su da peroralno primijenjeni buprenorfin i nalokson (u omjeru 1:1) imaju letalne učinke na embrije štakora pri svim maternalno toksičnim dozama. Najniža ispitivana doza odgovarala je umnošku izloženosti od $1 \times$ za buprenorfin i $5 \times$ za nalokson pri maksimalnoj terapijskoj dozi u ljudi izračunanoj na temelju mg/m^2 . Nije primijećena razvojna toksičnost u kunića pri maternalno toksičnim dozama. Nadalje, nije primijećeno teratogeno djelovanje ni u štakora ni u kunića. Nije provedeno perinatalno ili postnatalno ispitivanje buprenorfina/naloksona; međutim, peroralna primjena visokih doza buprenorfina u ženki tijekom gestacije i laktacije rezultirala je otežanim koćenjem (vjerojatno posljedica sedacijskog učinka buprenorfina), visokim neonatalnim mortalitetom i blago odgođenim razvojem nekih neuroloških funkcija (refleks uspravljanja i reakcija trzanja) u novookočenih štakora.

Primjena buprenorfina/naloksona s hranom pri razinama doza od 500 ppm ili višim izazvala je u štakora smanjenje plodnosti što se u ženki pokazalo u smanjenoj stopi začeća. Doza od 100 ppm davana s hranom (procijenjena izloženost približno $2,4 \times$ za buprenorfin pri dozi za ljude od 24 mg buprenorfina/naloksona na temelju AUC-a, razine naloksona u plazmi bile su u štakora ispod granice detekcije) nije imala štetan učinak na plodnost u ženki.

Ispitivanje kancerogenosti buprenorfina/naloksona provedeno je u štakora pri dozama od 7 mg/kg dnevno, 30 mg/kg dnevno i 120 mg/kg dnevno, pri čemu je procijenjena izloženost bila od 3 do 75 puta viša u odnosu na dnevnu sublingvalnu dozu u ljudi od 16 mg izračunano na temelju mg/m^2 . Statistički značajno povećanje incidencije benignih adenoma intersticijskih (Leydigovih) stanica testisa primijećeno je u svim doznim skupinama.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

makrogol
tekući maltitol
prirodna aroma limete
hipromeloza
citratna kiselina
acesulfamkalij
natrijev citrat
bojilo *sunset yellow* (E 110)

Tinta za označivanje
propilenglikol (E1520)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Filmovi su pakirani u pojedinačne vrećice sigurne za djecu koje se sastoje od četiri sloja od polietilentereftalata (PET), polietilena niske gustoće (LDPE), aluminijske folije i polietilena niske gustoće (LDPE) koji su na rubovima toplinski spojeni.

Veličine pakiranja: 7 × 1, 14 × 1 i 28 × 1 sublingvalni film.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublin 2
D02 DK44
Irska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Suboxone 2 mg/0,5 mg sublingvalni film

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

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

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

Suboxone 4 mg/1 mg sublingvalni film

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

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

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

Suboxone 8 mg/2 mg sublingvalni film

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

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

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

Suboxone 12 mg/3 mg sublingvalni film

EU/1/06/359/016 7 × 1 sublingvalni film

EU/1/06/359/017 14 × 1 sublingvalni film

EU/1/06/359/018 28 × 1 sublingvalni film

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 26. rujna 2006.

Datum posljednje obnove odobrenja: 16. rujna 2011.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

01/2023

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA
PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ
OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA
ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ
SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublin 2
D02 DK44
Irska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na poseban i ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**PAKIRANJE OD 7 i 28 TABLETA JAČINE 2 mg****1. NAZIV LIJEKA**

Suboxone 2 mg/0,5 mg sublingvalne tablete
buprenorfin/nalokson

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna sublingvalna tableta sadrži 2 mg buprenorfina (u obliku buprenorfinklorida) i 0,5 mg naloksona (u obliku naloksonklorid dihidrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

7 sublingvalnih tableta
28 sublingvalnih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Sublingvalna primjena
Ne progutati.
Tabletu držati pod jezikom dok se ne rastopi.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublin 2
D02 DK44
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/06/359/001 7 sublingvalnih tableta od 2 mg
EU/1/06/359/002 28 sublingvalnih tableta od 2 mg

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Suboxone 2 mg/0,5 mg sublingvalne tablete

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

PAKIRANJE OD 7 i 28 TABLETA JAČINE 2 mg

1. NAZIV LIJEKA

Suboxone 2 mg/0,5 mg sublingvalne tablete
buprenorfin/nalokson

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Indivior Europe Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**PAKIRANJE OD 7 i 28 TABLETA JAČINE 8 mg****1. NAZIV LIJEKA**

Suboxone 8 mg/2 mg sublingvalne tablete
buprenorfin/nalokson

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna sublingvalna tableta sadrži 8 mg buprenorfina (u obliku buprenorfinklorida) i 2 mg naloksona (u obliku naloksonklorid dihidrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

7 sublingvalnih tableta
28 sublingvalnih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Sublingvalna primjena
Ne progutati.
Tabletu držati pod jezikom dok se ne rastopi.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublin 2
D02 DK44
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/06/359/003 7 sublingvalnih tableta od 8 mg
EU/1/06/359/004 28 sublingvalnih tableta od 8 mg

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Suboxone 8 mg/2 mg sublingvalne tablete

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

PAKIRANJE OD 7 i 28 TABLETA JAČINE 8 mg

1. NAZIV LIJEKA

Suboxone 8 mg/2 mg sublingvalne tablete
buprenorfin/nalokson

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Indivior Europe Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**PAKIRANJE OD 7 i 28 TABLETA JAČINE 16 mg****1. NAZIV LIJEKA**

Suboxone 16 mg/4 mg sublingvalne tablete
buprenorfin/nalokson

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna sublingvalna tableta sadrži 16 mg buprenorfina (u obliku buprenorfinklorida) i 4 mg naloksona (u obliku naloksonklorid dihidrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

7 sublingvalnih tableta
28 sublingvalnih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Sublingvalna primjena
Ne progutati.
Tabletu držati pod jezikom dok se ne rastopi.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublin 2
D02 DK44
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/06/359/005 7 sublingvalnih tableta od 16 mg
EU/1/06/359/006 28 sublingvalnih tableta od 16 mg

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Suboxone 16 mg/4 mg sublingvalne tablete

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

PAKIRANJE OD 7 i 28 TABLETA JAČINE 16 mg

1. NAZIV LIJEKA

Suboxone 16 mg/4 mg sublingvalne tablete
buprenorfin/nalokson

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Indivior Europe Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Suboxone 2 mg/0,5 mg sublingvalni film
buprenorfin/nalokson

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan film sadrži 2 mg buprenorfina (u obliku buprenorfinklorida) i 0,5 mg naloksona (u obliku naloksonklorid dihidrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži tekući maltitol i bojilo *sunset yellow* (E 110)
Dodatne informacije pogledajte u uputi o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Sublingvalni film

7 × 1 sublingvalni film
14 × 1 sublingvalni film
28 × 1 sublingvalni film

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Samo za sublingvalnu primjenu i/ili bukalnu primjenu.
Nemojte progutati ili žvakati.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublin 2
D02 DK44
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Suboxone 2 mg/0,5 mg sublingvalni film

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE VREĆICA
--

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Suboxone 2 mg/0,5 mg sublingvalni film
buprenorphine/naloxone
buprenorfin/nalokson

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Sublingvalna primjena i/ili bukalna primjena

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

1 sublingvalni film

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Suboxone 4 mg/1 mg sublingvalni film
buprenorfin/nalokson

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan film sadrži 4 mg buprenorfina (u obliku buprenorfinklorida) i 1 mg naloksona (u obliku naloksonklorid dihidrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži tekući maltitol i bojilo *sunset yellow* (E 110)
Dodatne informacije pogledajte u uputi o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Sublingvalni film

7 × 1 sublingvalni film
14 × 1 sublingvalni film
28 × 1 sublingvalni film

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Samo za sublingvalnu primjenu i/ili bukalnu primjenu.
Nemojte progutati ili žvakati.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublin 2
D02 DK44
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Suboxone 4 mg/1 mg sublingvalni film

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
VREĆICA**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Suboxone 4 mg/1 mg sublingvalni film
buprenorphine/naloxone
buprenorfin/nalokson

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Sublingvalna primjena i/ili bukalna primjena

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 sublingvalni film

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Suboxone 8 mg/2 mg sublingvalni film
buprenorfin/nalokson

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan film sadrži 8 mg buprenorfina (u obliku buprenorfinklorida) i 2 mg naloksona (u obliku naloksonklorid dihidrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži tekući maltitol i bojilo *sunset yellow* (E 110)
Dodatne informacije pogledajte u uputi o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Sublingvalni film

7 × 1 sublingvalni film
14 × 1 sublingvalni film
28 × 1 sublingvalni film

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Samo za sublingvalnu primjenu i/ili bukalnu primjenu.
Nemojte progutati ili žvakati.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublin 2
D02 DK44
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Suboxone 8 mg/2 mg sublingvalni film

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE VREĆICA
--

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Suboxone 8 mg/2 mg sublingvalni film
buprenorphine/naloxone
buprenorfin/nalokson

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Sublingvalna primjena i/ili bukalna primjena

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

1 sublingvalni film

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Suboxone 12 mg/3 mg sublingvalni film
buprenorfin/nalokson

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan film sadrži 12 mg buprenorfina (u obliku buprenorfinklorida) i 3 mg naloksona (u obliku naloksonklorid dihidrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži tekući maltitol i bojilo *sunset yellow* (E 110)
Dodatne informacije pogledajte u uputi o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Sublingvalni film

7 × 1 sublingvalni film
14 × 1 sublingvalni film
28 × 1 sublingvalni film

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Samo za sublingvalnu primjenu i/ili bukalnu primjenu.
Nemojte progutati ili žvakati.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublin 2
D02 DK44
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Suboxone 12 mg/3 mg sublingvalni film

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
VREĆICA**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Suboxone 12 mg/3 mg sublingvalni film
buprenorphine/naloxone
buprenorfin/nalokson

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Sublingvalna primjena i/ili bukalna primjena

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 sublingvalni film

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Suboxone 2 mg/0,5 mg sublingvalne tablete

Suboxone 8 mg/2 mg sublingvalne tablete

Suboxone 16 mg/4 mg sublingvalne tablete

buprenorfin/nalokson

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Suboxone i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Suboxone
3. Kako uzimati Suboxone
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Suboxone
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Suboxone i za što se koristi

Suboxone se primjenjuje za liječenje **ovisnosti o opioidima (narkoticima) kao što su heroin ili morfin u ovisnika** koji su pristali na liječenje ovisnosti. Suboxone se primjenjuje u **odraslih osoba i adolescenata starijih od 15 godina**, koji primaju i medicinsku, socijalnu i psihološku pomoć.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Suboxone

Nemojte uzimati Suboxone:

- ako ste **alergični na buprenorfin, nalokson** ili neki drugi sastojak ovoga lijeka (naveden u dijelu 6)
- ako imate **ozbiljne teškoće s disanjem**
- ako imate **ozbiljne tegobe s jetrom**
- ako ste **intoksicirani zbog uzimanja alkohola** ili osjećate drhtavicu, znojite se, osjećate tjeskobu, smetenost ili imate halucinacije prouzročene alkoholom
- ako **uzimate naltrekson** ili **nalmefen** radi liječenja ovisnosti o alkoholu ili opioidima

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete Suboxone ako imate:

- astmu ili druge teškoće s disanjem
- tegobe s jetrom kao što je hepatitis
- nizak krvni tlak
- nedavnu ozljedu glave ili bolest mozga
- poremećaj mokrenja (osobito povezan s povećanom prostatom u muškaraca)
- bilo kakvu bubrežnu bolest
- tegobe sa štitnjačom
- poremećaj kore nadbubrežne žlijezde (npr. Addisonova bolest)

- depresiju ili druga stanja koja se liječe antidepresivima. Primjena tih lijekova s lijekom Suboxone može dovesti do serotoninskog sindroma, koje je stanje potencijalno opasno po život (pogledajte „Drugi lijekovi i Suboxone”).

Važne napomene o kojima morate voditi računa:

- U slučaju nehotičnog gutanja ili sumnje da ste progutali lijek, odmah potražite hitnu medicinsku pomoć.
- **Dodatno praćenje**
Ako ste stariji od 65 godina, liječnik će Vas možda pomnije pratiti.
- **Namjerna pogrešna uporaba i zlouporaba**
Ovaj lijek može biti na meti osoba koje zloupotrebljavaju lijekove koji se dobivaju na recept i treba ga čuvati na sigurnom mjestu kako bi se spriječila krađa (vidjeti dio 5). **Nemojte davati ovaj lijek drugima. Može prouzročiti smrtni ishod ili im na drugi način naškoditi.**
- **Teškoće s disanjem**
Neke osobe umrle su od zatajenja disanja (respiratorno zatajenje) jer su buprenorfin zloupotrebljavale ili su ga uzimale u kombinaciji s drugim depresorima središnjeg živčanog sustava, kao što su alkohol, benzodiazepini (trankvilizatori) ili drugi opiodi.

Ovaj lijek može prouzročiti tešku, možda smrtonosnu depresiju disanja (smanjena sposobnost disanja) u djece i osoba koje nisu ovisne, a uzmu ga slučajno ili namjerno.
- **Poremećaji disanja povezani sa spavanjem**
Suboxone može uzrokovati poremećaje disanja povezane sa spavanjem kao što su apneja u spavanju (stanke u disanju tijekom spavanja) i hipoksemija povezana sa spavanjem (niska razina kisika u krvi). Simptomi mogu uključivati stanke u disanju tijekom spavanja, buđenje noću zbog nedostatka zraka, poteškoće s održavanjem neprekinutosti sna ili prekomjernu omamljenost tijekom dana. Ako Vi ili netko drugi primijeti da imate takve simptome, obratite se liječniku. Liječnik može razmotriti smanjenje doze lijeka.
- **Ovisnost**
Ovaj lijek može prouzročiti ovisnost.
- **Simptomi ustezanja**
Ovaj lijek može prouzročiti simptome ustezanja od opioda ako ga uzmete prebrzo nakon uzimanja opioda. Morate pričekati da prođe najmanje 6 sati otkako ste uzeli kratkodjelujući opiod (npr. morfin, heroin) ili najmanje 24 sata otkako ste uzeli dugodjelujući opiod kao što je metadon.

Ovaj lijek može prouzročiti simptome ustezanja i ako ga naglo prestanete uzimati. Pogledajte u dijelu 3 pod naslovom „Ako prestanete uzimati lijek Suboxone“.
- **Oštećenje jetre**
Zabilježeni su slučajevi oštećenja jetre nakon uzimanja lijeka Suboxone, osobito pri uporabi lijeka kako nije propisano. Oštećenje može biti posljedica i virusne infekcije (npr. kronični hepatitis C), zlouporabe alkohola, anoreksije ili primjene drugih lijekova koji mogu oštetiti jetru (pogledajte dio 4). **Liječnik Vam može pratiti stanje jetre redovitim krvnim pretragama. Obavijestite svog liječnika ako imate bilo kakvih tegoba s jetrom prije nego što započnete terapiju lijekom Suboxone.**
- **Krvni tlak**
Ovaj lijek može prouzročiti nagli pad krvnog tlaka, zbog čega možete osjetiti omaglicu ako prebrzo ustanete iz sjedećeg ili ležećeg položaja.

- **Dijagnoza drugih zdravstvenih stanja**
Ovaj lijek može zamaskirati simptome bola koji bi mogli pomoći pri postavljanju dijagnoze nekih bolesti. Liječniku morate reći da uzimate ovaj lijek.

Djeca i adolescenti

Nemojte davati ovaj lijek **djeci mlađoj od 15 godina**. Ako ste u dobi između 15 i 18 godina, liječnik će Vas možda pomnije pratiti tijekom liječenja jer za ovu dobnu skupinu nedostaju podaci.

Drugi lijekovi i Suboxone

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Neki lijekovi mogu pojačati nuspojave lijeka Suboxone, a one mogu biti ozbiljne. Nemojte uzimati nikakve druge lijekove dok uzimate Suboxone bez prethodnog razgovora s liječnikom, a osobito:

- **benzodiazepine** (primjenjuju se za liječenje tjeskobe ili poremećaja spavanja) kao što su diazepam, temazepam ili alprazolam. Istodobna primjena lijeka Suboxone i sedativa, kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi, povećava rizik od omamljenosti, teškoća s disanjem (respiratorna depresija), kome i može biti životno opasna. Zbog toga istodobnu primjenu treba uzeti u obzir samo onda kada drugi načini liječenja nisu mogući. Međutim, ako Vam liječnik ipak propiše Suboxone zajedno sa sedativima, tada mora ograničiti dozu i trajanje tog istodobnog liječenja. Kažite liječniku za sve sedative koje uzimate i pažljivo slijedite njegove upute. Bilo bi dobro da to kažete i prijateljima i rođacima kako bi bili svjesni gore navedenih znakova i simptoma. Obratite se liječniku kada osjetite takve simptome.
- gabapentin ili pregabalin za liječenje epilepsije ili boli uzrokovane oštećenjem živaca (neuropatska bol)
- **druge lijekove zbog kojih se možete osjećati pospano**, a uzimaju se za liječenje bolesti kao što su tjeskoba, nesanica, napadaji/konvulzije, bol. Te vrste lijekova mogu smanjiti razinu pozornosti što će Vam predstavljati teškoće pri upravljanju vozilima i rukovanju strojevima. Mogu također uzrokovati depresiju središnjeg živčanog sustava, što je vrlo ozbiljno stanje. U nastavku su primjeri tih vrsta lijekova:
 - drugi lijekovi koji sadrže opioide kao što su metadon, neki lijekovi protiv bolova i lijekovi protiv kašlja
 - antidepresivi (primjenjuju se za liječenje depresije) kao što su izokarboksazid, fenelzin, selegilin, tranilcipromin i valproat mogu pojačati učinke ovoga lijeka
 - sedacijski antagonisti receptora H1 (primjenjuju se za liječenje alergijskih reakcija) kao što su difenhidramin i klorfenamin
 - barbiturati (primjenjuju se za uspavljivanje ili sedaciju) kao što su fenobarbital, sekobarbital
 - trankvilizatori (primjenjuju se za uspavljivanje ili sedaciju) poput kloralhidrata
- **antidepresive** kao što su moklobemid, tranilcipromin, citalopram, escitalopram, fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin, sertralin, duloksetin, venlafaksin, amitriptilin, doksepin ili trimipramin. Ti lijekovi mogu imati interakciju s lijekom Suboxone i mogu Vam se pojaviti simptomi kao što su nevoljne ritmičke kontrakcije mišića, uključujući mišiće koji kontroliraju pokrete oka, uznemirenost (agitaciju), halucinacije, komu, prekomjerno znojenje, nevoljno drhtanje (tremor), pretjerane reflekse, povećanu napetost mišića, tjelesnu temperaturu iznad 38 °C. Obratite se liječniku u slučaju takvih simptoma.
- klonidin (primjenjuje se za liječenje visokog krvnog tlaka), može produljiti učinke ovoga lijeka
- lijekove protiv retrovirusa (primjenjuju se za liječenje HIV-a) kao što su ritonavir, nelfinavir, indinavir, mogu pojačati učinke ovoga lijeka
- neke lijekove protiv gljivica (primjenjuju se za liječenje gljivičnih infekcija) kao što su ketokonazol, itraconazol, određeni antibiotici, mogu produljiti učinke ovoga lijeka.

- Neki lijekovi mogu smanjiti učinak lijeka Suboxone. To uključuje lijekove koji se primjenjuju za liječenje epilepsije (kao što su karbamazepin i fenitoin) i lijekove koji se primjenjuju za liječenje tuberkuloze (rifampicin).
- naltrekson i nalmefen (lijekovi za liječenje poremećaja ovisnosti) mogu spriječiti terapijske učinke lijeka Suboxone. Ne smijete ih uzimati za vrijeme terapije lijekom Suboxone jer biste mogli osjetiti iznenadnu pojavu produljenih i intenzivnih simptoma ustezanja.

Suboxone s hranom, pićem i alkoholom

Nemojte uzimati alkohol dok se liječite ovim lijekom. Alkohol može pojačati omamljenost i povećati opasnost od zatajenja disanja ako se uzima s lijekom Suboxone. Nemojte gutati ili uzimati hranu ili bilo kakvo piće dok se tableta potpuno ne otopi.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Rizici uzimanja lijeka Suboxone u trudnoći nisu poznati. Liječnik će odlučiti hoćete li nastaviti liječenje nekim drugim lijekom.

Ako se uzimaju tijekom trudnoće, osobito u kasnom stadiju trudnoće, lijekovi poput lijeka Suboxone mogu u Vašega novorođenčeta uzrokovati simptome ustezanja, uključujući probleme s disanjem. Do ovoga može doći nekoliko dana nakon rođenja.

Nemojte dojit dok uzimate ovaj lijek jer buprenorfin prelazi u majčino mlijeko.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nemojte upravljati vozilima, voziti bicikl, rukovati alatima ili strojevima ili baviti se opasnim aktivnostima **dok ne saznate kako ovaj lijek utječe na Vas**. Suboxone može uzrokovati omamljenost, omaglicu ili narušiti sposobnost razmišljanja. To se može dogoditi češće tijekom prvih nekoliko tjedana liječenja kada se Vaša doza mijenja, ali to se može dogoditi i ako uzimate Suboxone i istodobno pijete alkohol ili uzimate druge lijekove za smirenje.

Suboxone sadrži laktozu i natrij.

Ovaj lijek sadrži laktozu. Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Suboxone

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Liječenje propisuju i prate liječnici s iskustvom u liječenju ovisnosti o drogama.

Liječnik će odrediti dozu koja je za Vas najbolja. Tijekom liječenja liječnik može prilagoditi dozu ovisno o Vašem odgovoru na liječenje.

Početak liječenja

U odraslih i adolescenata u dobi iznad 15 godina preporučena početna doza obično su dvije Suboxone sublingvalne tablete od 2 mg/0,5 mg.

Ovisno o Vašim potrebama, 1. dana možete ponoviti ovu dozu još do dva puta.

Prije nego što uzmete prvu dozu lijeka Suboxone, morate biti svjesni da imate jasne znakove ustezanja. Liječnik će Vam reći kada da uzmete prvu dozu.

- Početak terapije lijekom Suboxone dok ste **ovisni o heroinu**

Ako ste ovisni o heroinu ili kratkodjelujućem opioidu, prvu dozu trebate uzeti kada se pojave znakovi ustezanja, ali **ne prije nego što je od posljednjeg uzimanja opioida proteklo najmanje 6 sati**.

- Početak terapije lijekom Suboxone dok ste **ovisni o metadonu**

Ako ste uzimali metadon ili dugodjelujući opioid, prije nego što započnete terapiju lijekom Suboxone poželjno je sniziti dozu metadona na manje od 30 mg dnevno. Prvu dozu lijeka Suboxone trebate uzeti kada se pojave znakovi ustezanja, ali **ne prije nego što je od posljednjeg uzimanja metadona proteklo najmanje 24 sata**.

Kako se uzima Suboxone

- Dozu uzimajte jednom dnevno stavljanjem tablete pod jezik.
- Držite tablete ispod jezika dok se **potpuno ne otope**. Za to je potrebno 5 do 10 minuta.
- Nemojte žvakati ili gutati tablete jer lijek neće djelovati i mogu Vam se pojaviti simptomi ustezanja.

Nemojte ništa jesti ni piti dok se tablete potpuno ne otope.

Kako izvaditi tabletu iz blistera

1



1 – Nemojte potiskivati tabletu kroz foliju.



2 – Odvojite samo jedno polje blistera trgajući ga duž perforirane crte.



3 – Povucite foliju na poleđini blistera, počevši od mjesta na kojem je odignut rub, i izvadite tabletu.

Ako je blister oštećen, bacite tabletu.

Prilagodba doze i terapija održavanja:

U danima nakon početka liječenja, liječnik Vam može povišiti dozu lijeka Suboxone prema Vašim potrebama. Smatrate li da je učinak lijeka Suboxone prejak ili preslab, obratite se liječniku ili ljekarniku. **Najviša dnevna doza iznosi 24 mg buprenorfina.**

Nakon nekog vremena uspješnog liječenja, možete se dogovoriti s liječnikom da se doza postupno snizi na nižu dozu održavanja terapije.

Prestanak liječenja

Ovisno o Vašem stanju, snižavanje doze lijeka Suboxone može se nastaviti pod pažljivim liječničkim nadzorom, sve do trenutka kad ga konačno možete prestati uzimati.

Nemojte ni na koji način mijenjati terapiju ili prekinuti liječenje bez dogovora s liječnikom koji Vas liječi.

Ako uzmete više lijeka Suboxone nego što ste trebali

Ako Vi ili netko drugi uzme previše ovoga lijeka, **potražite hitnu liječničku pomoć.**

Predoziranje lijekom Suboxone može prouzročiti ozbiljne i za život opasne tegobe s disanjem. Simptomi predoziranja mogu obuhvaćati osjećaj pospanosti, slabu koordinaciju s usporenim refleksima, zamagljen vid i/ili nerazgovijetan govor. Možda nećete moći jasno razmišljati i možda ćete disati mnogo sporije nego što je to za Vas uobičajeno.

Ako ste zaboravili uzeti lijek Suboxone

Ako ste propustili dozu, obratite se što prije liječniku.

Ako prestanete uzimati lijek Suboxone

Nemojte ni na koji način mijenjati terapiju ili prekinuti liječenje bez dogovora s liječnikom koji Vas liječi. **Nagli prekid liječenja može prouzročiti simptome ustezanja.**

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah se obratite liječniku ili potražite hitnu medicinsku pomoć ako primijetite nuspojave kao što su:

- oticanje lica, usana, jezika ili grla što može uzrokovati otežano gutanje ili disanje, tešku koprivnjaču/urtikariju; to mogu biti znakovi životno opasne alergijske reakcije
- osjećaj pospanosti i nekoordinacije, zamagljen vid, nerazgovijetan govor, nemogućnost dobrog ili jasnog razmišljanja ili disanje postaje sporije nego što je uobičajeno

Također, odmah se obratite liječniku ako primijetite nuspojave kao što su:

- jaki umor, svrbež i žuta boja kože ili očiju; to mogu biti simptomi oštećenja jetre
- priviđanje ili zvukovi koji ne postoje (halucinacije).

Nuspojave zabilježene uz Suboxone

<i>Vrlo česte nuspojave (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba):</i>
nesanica, zatvor, mučnina, prekomjerno znojenje, glavobolja, sindrom ustezanja od lijeka

<i>Česte nuspojave (mogu se pojaviti u manje od 1 na 10 osoba):</i>
gubitak težine, oticanje šaka i stopala, omamljenost, tjeskoba, nervoza, trnci, depresija, smanjen spolni nagon, povećanu napetost mišića, poremećaj razmišljanja, pojačano suženje (pretjerano vlaženje očiju) ili drugi poremećaji suženja, zamagljen vid, navale crvenila, povišen krvni tlak, migrene, curenje nosa, grlobolja i bolno gutanje, pojačan kašalj, nadražen želudac ili druga nelagoda u želucu, proljev, poremećena jetrena funkcija, vjetрови, povraćanje, osip, svrbež, koprivnjača, bol, bol u zglobovima, bol u mišićima, grčevi u nogama (spazmi mišića), teškoće s postizanjem i održavanjem erekcije, abnormalnosti mokraće, bol u trbuhu, bol u leđima, slabost, infekcija, zimica, bol u prsnom košu, vrućica, simptomi nalik na gripu, osjećaj opće nelagode, slučajna ozljeda prouzročena gubitkom pažnje i koordinacije, nesvjestica i omaglica
<i>Manje česte nuspojave (mogu se pojaviti u manje od 1 na 100 osoba):</i>
otečene žlijezde (limfni čvorovi), uznemirenost, nevoljno drhtanje, neuobičajeni snovi, prekomjerna mišićna aktivnost, depersonalizacija (ne osjećate se kao da ste to Vi), ovisnost o lijeku, amnezija (poremećaj pamćenja), gubitak interesa, pretjerani osjećaj da ste dobro, konvulzije (napadaji), poremećaj govora, sužene zjenice, otežano mokrenje, upala ili infekcija oka, brzi ili spori srčani otkucaji, nizak krvni tlak, palpitacije (osjećaj lupanja srca), srčani udar, stezanje u prsnom košu, nedostatak zraka, astma, zijevanje, bol i ranice u ustima, promjena boje jezika, akne, kožni čvorić, gubitak kose, suha ili ljuskava koža, upala zglobova, infekcija mokraćnih puteva, odstupanja u nalazima krvnih pretraga, krv u mokraći, poremećaj ejakulacije, menstrualne ili vaginalne tegobe, bubrežni kamenci, proteini u mokraći, bolno ili otežano mokrenje, osjetljivost na toplinu ili hladnoću, toplinski udar, gubitak apetita, osjećaj neprijateljstva
<i>Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):</i>
nagli nastup sindroma ustezanja prouzročen preranim uzimanjem lijeka Suboxone nakon uporabe nezakonitih opioida, sindrom ustezanja u novorođenčadi, sporo ili otežano disanje, zubni karijes, oštećenje jetrene funkcije sa žuticom ili bez nje, halucinacije, oticanje lica i grla ili životno opasne alergijske reakcije, pad krvnog tlaka pri promjeni položaja iz sjedećeg ili ležećeg u stojeći

Pogrešna primjena ovog lijeka ubrizgavanjem može uzrokovati simptome ustezanja, infekcije, druge kožne reakcije i potencijalno ozbiljne tegobe s jetrom (pogledajte pod naslovom „Upozorenja i mjere opreza“).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Suboxone

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece i ostalih članova kućanstva. **Ovaj lijek može ozbiljno naškoditi i biti smrtonosan u osoba kojima nije propisan, ako ga uzmu slučajno ili namjerno.**

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja. Međutim, Suboxone može biti na meti osoba koje zloupotrebljavaju lijekove koji se dobivaju na recept. Čuvajte ovaj lijek na sigurnom mjestu kako biste ga zaštitili od krađe.

Blister spremite na sigurno mjesto.

Blister nikada ne otvarajte unaprijed.

Nemojte uzimati ovaj lijek pred djecom.

U slučaju nenamjernog gutanja lijeka ili sumnje da je do toga došlo, odmah potražite hitnu medicinsku pomoć.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Suboxone sadrži

- Djelatne tvari su buprenorfin i nalokson.
Jedna sublingvalna tableta od 2 mg/0,5 mg sadrži 2 mg buprenorfina (u obliku buprenorfinklorida) i 0,5 mg naloksona (u obliku naloksonklorid dihidrata).
Jedna sublingvalna tableta od 8 mg/2 mg sadrži 8 mg buprenorfina (u obliku buprenorfinklorida) i 2 mg naloksona (u obliku naloksonklorid dihidrata).
Jedna sublingvalna tableta od 16 mg/4 mg sadrži 16 mg buprenorfina (u obliku buprenorfinklorida) i 4 mg naloksona (u obliku naloksonklorid dihidrata).
- Ostali su sastojci laktoza hidrat, manitol, kukuruzni škrob, povidon K309, citratna kiselina bezvodna, natrijev citrat, magnezijev stearat, acesulfamkalij i prirodna aroma limuna i limete.

Kako Suboxone izgleda i sadržaj pakiranja

Suboxone 2 mg/0,5 mg sublingvalne tablete bijele su heksagonalne bikonveksne tablete od 6,5 mm, s oznakom „N2“ utisnutom s jedne strane.

Suboxone 8 mg/2 mg sublingvalne tablete bijele su heksagonalne bikonveksne tablete od 11 mm, s oznakom „N8“ utisnutom s jedne strane.

Suboxone 16 mg/4 mg sublingvalne tablete bijele su okrugle bikonveksne tablete od 10,5 mm, s oznakom „N16“ utisnutom s jedne strane.

Pakirane su u pakiranjima od 7 i 28 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublin 2
D02 DK44
Irska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

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: 080080715
e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Indivior Europe Limited

Τηλ: 80091515

e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

Sverige

Indivior Europe Limited

Tel: 020791680

e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

Latvija

Indivior Europe Limited

Tel: 800 05612

e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {mjesec GGGG}.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Suboxone 2 mg/0,5 mg sublingvalni film

Suboxone 4 mg/1 mg sublingvalni film

Suboxone 8 mg/2 mg sublingvalni film

Suboxone 12 mg/3 mg sublingvalni film

buprenorfin/nalokson
(buprenorphine/naloxone)

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Suboxone i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Suboxone
3. Kako uzimati Suboxone
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Suboxone
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Suboxone i za što se koristi

Suboxone se primjenjuje za liječenje **ovisnosti o opioidima (narkoticima) kao što su heroin ili morfin u bolesnika** koji su pristali na liječenje ovisnosti.

Suboxone se primjenjuje u **odraslih osoba i adolescenata starijih od 15 godina**, koji primaju i medicinsku, socijalnu i psihološku pomoć.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Suboxone

Nemojte uzimati Suboxone:

- ako ste **alergični na buprenorfin, nalokson** ili neki drugi sastojak ovoga lijeka naveden u dijelu 6
- ako imate **ozbiljne teškoće s disanjem**
- ako imate **ozbiljne tegobe s jetrom**
- ako ste **intoksicirani zbog uzimanja alkohola** ili osjećate drhtavicu, znojite se, osjećate tjeskobu, smetenost ili imate halucinacije prouzročene alkoholom
- ako **uzimate naltrekson ili nalmefen** radi liječenja ovisnosti o alkoholu ili opioidima

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete Suboxone ako imate:

- astmu ili druge teškoće s disanjem
- tegobe s jetrom kao što je hepatitis
- nizak krvni tlak
- nedavnu ozljedu glave ili bolest mozga

- poremećaj mokrenja (osobito povezan s povećanom prostatom u muškaraca)
- bilo kakvu bubrežnu bolest
- tegobe sa štitnjačom
- poremećaj kore nadbubrežne žlijezde (npr. Addisonova bolest)
- depresiju ili druga stanja koja se liječe antidepresivima. Primjena tih lijekova s lijekom Suboxone može dovesti do serotoniniskog sindroma, koje je stanje potencijalno opasno po život (pogledajte „Drugi lijekovi i Suboxone”).

Važne napomene o kojima morate voditi računa:

- U slučaju nehotičnog gutanja ili sumnje da ste progutali lijek, odmah potražite hitnu medicinsku pomoć.

- **Dodatno praćenje**

Ako ste stariji od 65 godina, liječnik će Vas možda pomnije pratiti.

- **Namjerna pogrešna uporaba i zlouporaba**

Ovaj lijek može biti na meti osoba koje zloupotrebljavaju lijekove koji se dobivaju na recept i treba ga čuvati na sigurnom mjestu kako bi se spriječila krađa (vidjeti dio 5). **Nemojte davati ovaj lijek drugima. Može prouzročiti smrtni ishod ili im na drugi način naškoditi.**

- **Teškoće s disanjem**

Neke osobe umrle su od zatajenja disanja (respiratorno zatajenje) jer su buprenorfin zloupotrebljavale ili su ga uzimale u kombinaciji s drugim depresorima središnjeg živčanog sustava, kao što su alkohol, benzodiazepini (trankvilizatori) ili drugi opiodi.

Ovaj lijek može prouzročiti tešku, možda smrtonosnu depresiju disanja (smanjena sposobnost disanja) u djece i osoba koje nisu ovisne, a uzmu ga slučajno ili namjerno.

- **Poremećaji disanja povezani sa spavanjem**

Suboxone može uzrokovati poremećaje disanja povezane sa spavanjem kao što su apneja u spavanju (stanke u disanju tijekom spavanja) i hipoksemija povezana sa spavanjem (niska razina kisika u krvi). Simptomi mogu uključivati stanke u disanju tijekom spavanja, buđenje noću zbog nedostatka zraka, poteškoće s održavanjem neprekinutosti sna ili prekomjernu omamljenost tijekom dana. Ako Vi ili netko drugi primijeti da imate takve simptome, obratite se liječniku. Liječnik može razmotriti smanjenje doze lijeka.

- **Ovisnost**

Ovaj lijek može prouzročiti ovisnost.

- **Simptomi ustezanja**

Ovaj lijek može prouzročiti simptome ustezanja od opioda ako ga uzmete prebrzo nakon uzimanja opioda. Morate pričekati da prođe najmanje 6 sati otkako ste uzeli kratkodjelujući opiod (npr. morfin, heroin) ili najmanje 24 sata otkako ste uzeli dugodjelujući opiod kao što je metadon.

Ovaj lijek može prouzročiti simptome ustezanja i ako ga naglo prestanete uzimati. Pogledajte u dijelu 3 pod naslovom „Ako prestanete uzimati lijek Suboxone“.

- **Oštećenje jetre**

Zabilježeni su slučajevi oštećenja jetre nakon uzimanja lijeka Suboxone, osobito pri uporabi lijeka kako nije propisano. Oštećenje može biti posljedica i virusne infekcije (npr. kronični hepatitis C), zlouporabe alkohola, anoreksije ili primjene drugih lijekova koji mogu oštetiti jetru (pogledajte dio 4). **Liječnik Vam može pratiti stanje jetre redovitim krvnim pretragama. Obavijestite svog liječnika ako imate bilo kakvih tegoba s jetrom prije nego što započnete terapiju lijekom Suboxone.**

- **Krvni tlak**
Ovaj lijek može prouzročiti nagli pad krvnog tlaka, zbog čega možete osjetiti omaglicu ako prebrzo ustanete iz sjedećeg ili ležećeg položaja.
- **Dijagnoza drugih zdravstvenih stanja**
Ovaj lijek može zamaskirati simptome bola koji bi mogli pomoći pri postavljanju dijagnoze nekih bolesti. Liječniku morate reći da uzimate ovaj lijek.

Djeca i adolescenti

Nemojte davati ovaj lijek djeci mlađoj od 15 godina. Ako ste u dobi između 15 i 18 godina, liječnik će Vas možda pomnije pratiti tijekom liječenja jer za ovu dobnu skupinu nedostaju podaci.

Drugi lijekovi i Suboxone

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Neki lijekovi mogu pojačati nuspojave lijeka Suboxone, a one mogu biti ozbiljne. Nemojte uzimati nikakve druge lijekove dok uzimate Suboxone bez prethodnog razgovora s liječnikom, a osobito:

- **benzodiazepine** (primjenjuju se za liječenje tjeskobe ili poremećaja spavanja) kao što su diazepam, temazepam ili alprazolam. Istodobna primjena lijeka Suboxone i sedativa, kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi, povećava rizik od omamljenosti, teškoća s disanjem (respiratorna depresija), kome i može biti životno opasna. Zbog toga istodobnu primjenu treba uzeti u obzir samo onda kada drugi načini liječenja nisu mogući. Međutim, ako Vam liječnik ipak propiše Suboxone zajedno sa sedativima, tada mora ograničiti dozu i trajanje tog istodobnog liječenja. Kažite liječniku za sve sedative koje uzimate i pažljivo slijedite njegove upute. Bilo bi dobro da to kažete i prijateljima i rođacima kako bi bili svjesni gore navedenih znakova i simptoma. Obratite se liječniku kada osjetite takve simptome.
- gabapentin ili pregabalin za liječenje epilepsije ili boli uzrokovane oštećenjem živaca (neuropatska bol)
- **druge lijekove zbog kojih se možete osjećati pospano**, a uzimaju se za liječenje bolesti kao što su tjeskoba, nesanica, napadaji/konvulzije, bol. Te vrste lijekova mogu smanjiti razinu pozornosti što će Vam predstavljati teškoće pri upravljanju vozilima i rukovanju strojevima. Mogu također uzrokovati depresiju središnjeg živčanog sustava, što je vrlo ozbiljno stanje. U nastavku su primjeri tih vrsta lijekova:
 - drugi lijekovi koji sadrže opioide kao što su metadon, neki lijekovi protiv bolova i lijekovi protiv kašlja
 - antidepresivi (primjenjuju se za liječenje depresije) kao što su izokarboksazid, fenelzin, selegilin, tranilcipromin i valproat mogu pojačati učinke ovoga lijeka
 - sedacijski antagonisti receptora H1 (primjenjuju se za liječenje alergijskih reakcija) kao što su difenhidramin i klorfenamin
 - barbiturati (primjenjuju se za uspavljivanje ili sedaciju) kao što su fenobarbital, sekobarbital
 - trankvilizatori (primjenjuju se za uspavljivanje ili sedaciju) poput kloralhidrata
- **antidepresive** kao što su moklobemid, tranilcipromin, citalopram, escitalopram, fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin, sertralin, duloksetin, venlafaksin, amitriptilin, doksepin ili trimipramin. Ti lijekovi mogu imati interakciju s lijekom Suboxone i mogu Vam se pojaviti simptomi kao što su nevoljne ritmičke kontrakcije mišića, uključujući mišiće koji kontroliraju pokrete oka, uznemirenost (agitaciju), halucinacije, komu, prekomjerno znojenje, nevoljno drhtanje (tremor), pretjerane reflekse, povećanu napetost mišića, tjelesnu temperaturu iznad 38 °C. Obratite se liječniku u slučaju takvih simptoma.

- klonidin (primjenjuje se za liječenje visokog krvnog tlaka), može produljiti učinke ovoga lijeka
- lijekove protiv retrovirusa (primjenjuju se za liječenje HIV-a) kao što su ritonavir, nelfinavir, indinavir, mogu pojačati učinke ovoga lijeka
- neke lijekove protiv gljivica (primjenjuju se za liječenje gljivičnih infekcija) kao što su ketokonazol, itraconazol, određeni antibiotici, mogu produljiti učinke ovoga lijeka.
- Neki lijekovi mogu smanjiti učinak lijeka Suboxone. To uključuje lijekove koji se primjenjuju za liječenje epilepsije (kao što su karbamazepin i fenitoin) i lijekove koji se primjenjuju za liječenje tuberkuloze (rifampicin).
- naltrekson i nalmefen (lijekovi za liječenje poremećaja ovisnosti) mogu spriječiti terapijske učinke lijeka Suboxone. Ne smijete ih uzimati za vrijeme terapije lijekom Suboxone jer biste mogli osjetiti iznenadnu pojavu produljenih i intenzivnih simptoma uzdržavanja.

Suboxone s hranom, pićem i alkoholom

Nemojte uzimati alkohol dok se liječite ovim lijekom. Alkohol može pojačati omamljenost i povećati opasnost od zatajenja disanja ako se uzima s lijekom Suboxone. Nemojte gutati ili uzimati hranu ili bilo kakvo piće dok se film potpuno ne otopi.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Obratite se svom liječniku ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete. Rizici uzimanja lijeka Suboxone u trudnoći nisu poznati. Liječnik će odlučiti hoćete li nastaviti liječenje nekim drugim lijekom.

Ako se uzimaju tijekom trudnoće, osobito u kasnom stadiju trudnoće, lijekovi poput lijeka Suboxone mogu u Vašega novorođenčeta uzrokovati simptome uzdržavanja, uključujući probleme s disanjem. Do ovoga može doći nekoliko dana nakon rođenja.

Nemojte dojit dok uzimate ovaj lijek jer buprenorfin prelazi u majčino mlijeko.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete bilo koji lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nemojte upravljati vozilima, voziti bicikl, rukovati alatima ili strojevima ili baviti se opasnim aktivnostima **dok ne saznate kako ovaj lijek utječe na Vas.** Suboxone može uzrokovati omamljenost, omaglicu ili narušiti sposobnost razmišljanja. To se može dogoditi češće tijekom prvih nekoliko tjedana liječenja kada se Vaša doza mijenja, ali to se može dogoditi i ako uzimate Suboxone i istodobno pijete alkohol ili uzimate druge lijekove za smirenje.

Suboxone sadrži tekući maltitol, bojilo *sunset yellow* (E 110) i natrij.

Suboxone sadrži tekući maltitol. Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

Suboxone sadrži bojilo *sunset yellow* (E 110) koje može prouzročiti alergijske reakcije.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po filmu, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Suboxone

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Liječenje propisuju i prate liječnici s iskustvom u liječenju ovisnosti o drogama.

Liječnik će odrediti dozu koja je za Vas najbolja. Tijekom liječenja liječnik može prilagoditi dozu ovisno o Vašem odgovoru na liječenje.

Početak liječenja

U odraslih i adolescenata u dobi iznad 15 godina preporučena početna doza obično su dva Suboxone sublingvalna filma od 2 mg/0,5 mg ili jedan Suboxone sublingvalni film od 4 mg/1 mg.

Ovisno o Vašim potrebama, 1. dana možete ponoviti ovu dozu još do dva puta.

Prije nego što uzmete prvu dozu lijeka Suboxone, morate biti svjesni da imate jasne znakove ustezanja. Liječnik će Vam reći kada da uzmete prvu dozu.

- Početak terapije lijekom Suboxone dok ste **ovisni o heroinu**

Ako ste ovisni o heroinu ili kratkodjelujućem opioidu, prvu dozu trebate uzeti kada se pojave znakovi ustezanja, ali **ne prije nego što je od posljednjeg uzimanja opioida proteklo najmanje 6 sati**.

- Početak terapije lijekom Suboxone dok ste **ovisni o metadonu**

Ako ste uzimali metadon ili dugodjelujući opioid, prije nego što započnete terapiju lijekom Suboxone poželjno je sniziti dozu metadona na manje od 30 mg dnevno. Prvu dozu lijeka Suboxone trebate uzeti kada se pojave znakovi ustezanja, ali **ne prije nego što je od posljednjeg uzimanja metadona proteklo najmanje 24 sata**.

Prilagodbu doze i terapija održavanja: U danima nakon početka liječenja, liječnik Vam može povišiti dozu lijeka Suboxone prema Vašim potrebama. Smatrate li da je učinak lijeka Suboxone prejak ili preslab, obratite se liječniku ili ljekarniku. **Najviša dnevna doza iznosi 24 mg buprenorfina.**

Nakon nekog vremena uspješnog liječenja, možete se dogovoriti s liječnikom da se doza postupno snizi na nižu dozu održavanja terapije.

Uzimanje lijeka Suboxone

- Dozu uzimajte jednom dnevno u otprilike isto vrijeme.
- Preporučljivo je da prije stavljanja filma ovlažite usta.
- Sublingvalni film stavite pod jezik (sublingvalna primjena) ili na unutarnju stranu obraza (bukalna primjena) kako Vam je savjetovao liječnik. Pazite da se filmovi ne preklapaju.
- Držite filmove na mjestu ispod jezika ili na unutarnjoj strani obraza dok se **potpuno ne otope**.
- Nemojte žvakati ili progutati film jer lijek neće djelovati pa Vam se mogu razviti simptomi ustezanja.
- Nemojte uzimati hranu ili piće dok se film potpuno ne otopi.
- Nemojte film lomiti na manje dijelove ili dijeliti u manje doze.

Kako izvaditi film iz vrećice

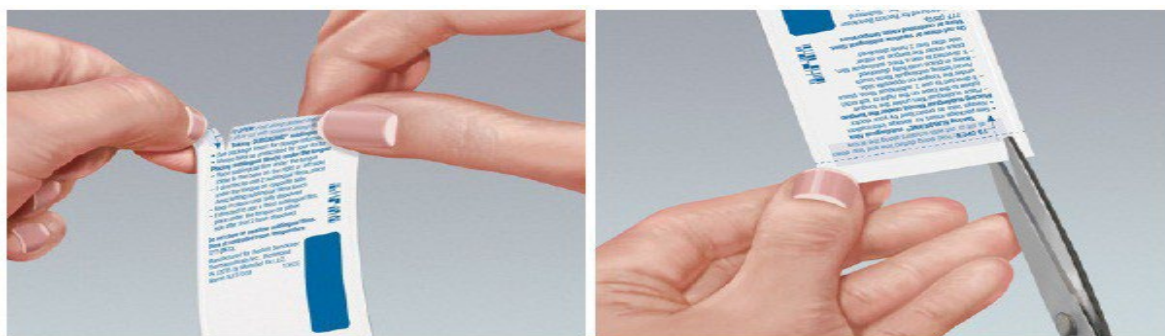
Jedan Suboxone film dobiva se u vrećici, nepropusno zatvorenoj i sigurnoj za djecu. Nemojte otvarati vrećicu dok je niste spremni upotrijebiti.

Da biste otvorili vrećicu, pronađite crtkanu liniju koja se nalazi uz gornji rub vrećice i presavijte rub duž te crtkane linije (pogledajte sliku 1).



Slika 1

- Presavijanjem vrećice duž crtkane linije, na savinutom rubu vrećice pokaže se prorez i na tom mjestu možete vrećicu otrgnuti u smjeru strelice.
- Drugi je način da vrećicu škarama prerežete duž strelice (pogledajte sliku 2).



Slika 2

Ako je vrećica oštećena, film bacite.

Kako staviti film pod jezik (sublingvalna primjena):

Najprije popijte vode da ovlažite usta. Tako će se film lakše otopiti. Zatim s dva prsta uhvatite vanjske rubove filma i stavite ga pod jezik, blizu korijena jezika s lijeve ili desne strane (pogledajte sliku 3).



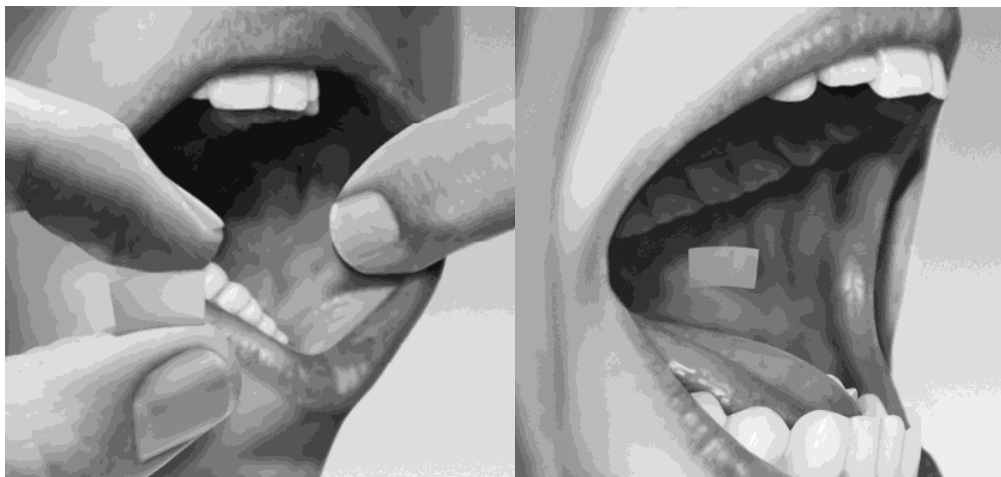
Slika 3

Ako Vam je liječnik rekao da istodobno uzmete dva filma, drugi film stavite pod jezik na suprotnu stranu. Pazite da se filmovi ne preklapaju.

Ako Vam je liječnik rekao da uzmete tri filma, treći stavite pod jezik s jedne ili druge strane kad se prethodna dva filma otope.

Kako staviti film na unutarnju stranu obraza (bukalna primjena):

Popijte vode da ovlažite usta. Uхватite s dva prsta vanjske rubove filma i stavite ga s unutarnje strane desnog ili lijevog obraza (pogledajte sliku 4).



Slika 4

Ako Vam je liječnik rekao da istodobno uzmete dva filma, drugi film stavite na unutarnju stranu suprotnog obraza; tako se filmovi neće preklapati. Ako Vam je liječnik rekao da uzmete tri filma, treći stavite na unutarnju stranu desnog ili lijevog obraza kad se prethodna dva filma otope.

Ako uzmete više lijeka Suboxone nego što ste trebali

Ako Vi ili netko drugi uzme previše ovoga lijeka, **potražite hitnu liječničku pomoć**.

Predoziranje lijekom Suboxone može prouzročiti ozbiljne i za život opasne tegobe s disanjem.

Simptomi predoziranja mogu obuhvaćati osjećaj pospanosti, slabu koordinaciju s usporenim refleksima, zamagljen vid i/ili nerazgovijetan govor. Možda nećete moći jasno razmišljati i možda ćete disati mnogo sporije nego što je to za Vas uobičajeno.

Ako ste zaboravili uzeti lijek Suboxone

Ako ste propustili dozu, obratite se što prije liječniku.

Ako prestanete uzimati lijek Suboxone

Nagli prekid liječenja može prouzročiti simptome ustezanja. Ovisno o Vašem stanju, snižavanje doze lijeka Suboxone može se nastaviti pod pažljivim liječničkim nadzorom, sve do trenutka kad ga konačno možete prestati uzimati. Nemojte ni na koji način mijenjati terapiju ili prekinuti liječenje bez dogovora s liječnikom koji Vas liječi.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah se obratite liječniku ili potražite hitnu medicinsku pomoć ako primijetite nuspojave kao što su:

- oticanje lica, usana, jezika ili grla što može uzrokovati otežano gutanje ili disanje, tešku koprivnjaču/urtikariju; to mogu biti znakovi životno opasne alergijske reakcije
- osjećaj pospanosti i nekoordinacije, zamagljen vid, nerazgovijetan govor, nemogućnost dobrog ili jasnog razmišljanja ili disanje postaje sporije nego što je uobičajeno
- jaki umor, svrbež i žuta boja kože ili očiju; to mogu biti simptomi oštećenja jetre
- priviđanje ili zvukovi koji ne postoje (halucinacije).

Vrlo česte nuspojave (mogu se pojaviti u više od jedne na 10 osoba):
Nesаница (insomnija), zatvor (konstipacija), mučnina, prekomjerno znojenje, glavobolja, sindrom ustezanja od lijeka.
Česte nuspojave (mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba):
Gubitak težine, oticanje šaka i stopala, omamljenost, tjeskoba, nervoza, trnci, depresija, smanjen spolni nagon, povećana napetost mišića, poremećaj razmišljanja, pojačano suženje (pretjerano vlaženje očiju) ili drugi poremećaji suženja, navale crvenila, povišen krvni tlak, migrene, curenje nosa, grlobolja i bolno gutanje, pojačan kašalj, nadražen želudac ili druga nelagoda u želucu, proljev, crvenilo usta, poremećena jetrena funkcija, vjetrovi, povraćanje, osip, svrbež, koprivnjača, bol, bol u zglobovima, bol u mišićima, grčevi u nogama (spazmi mišića), teškoće s postizanjem i održavanjem erekcije, abnormalnosti mokraće, bol u trbuhu, bol u leđima, slabost, infekcija, zimica, bol u prsnom košu, vrućica, simptomi nalik na gripu, osjećaj opće nelagode, slučajna ozljeda prouzročena gubitkom pažnje i koordinacije, nesvjestica, omaglica.
Manje česte nuspojave (mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba):
Otečene žlijezde (limfni čvorovi), uznemirenost, nevoljno drhtanje, neuobičajeni snovi, prekomjerna mišićna aktivnost, depersonalizacija (ne osjećate se kao da ste to Vi), ovisnost o lijeku, amnezija (poremećaj pamćenja), gubitak interesa, poremećaj pažnje, pretjerani osjećaj da ste dobro, konvulzije (napadaji), poremećaj govora, sužene zjenice, otežano mokrenje, zamagljen vid, upala ili infekcija oka, brzi ili spori srčani otkucaji, nizak krvni tlak, palpitacije (osjećaj lupanja srca), srčani udar, stezanje u prsnom košu, nedostatak zraka, astma, zijevanje, problemi s ustima (ranice, mjehurići, utrnulost, trnci, oticanje ili bol), promjena boje jezika ili bol jezika, akne, kožni čvorić, gubitak kose, suha ili ljuskava koža, upala zglobova, infekcija mokraćnih puteva, odstupanja u nalazima krvnih pretraga, krv u mokraći, poremećaj ejakulacije, menstrualne ili vaginalne tegobe, bubrežni kamenci, proteini u mokraći, bolno ili otežano mokrenje, osjetljivost na toplinu ili hladnoću, toplinski udar, alergijska reakcija, gubitak apetita, osjećaj neprijateljstva, intoksikacija.
Nije poznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):
Nagli nastup sindroma ustezanja prouzročen preranim uzimanjem lijeka Suboxone nakon uporabe nezakonitih opioida, sindrom ustezanja u novorođenčadi, sporo ili otežano disanje, zubni karijes, oštećenje jetrene funkcije sa žuticom ili bez nje, halucinacije, oticanje lica i grla ili životno opasne alergijske reakcije, pad krvnog tlaka pri promjeni položaja iz sjedećeg ili ležećeg u stojeći, što prouzroči omaglicu, nadražaj ili upala u ustima, uključujući područje ispod jezika.

Pogrešna primjena ovog lijeka ubrizgavanjem može uzrokovati simptome ustezanja, infekcije, druge kožne reakcije i potencijalno ozbiljne tegobe s jetrom (pogledajte pod naslovom „Upozorenja i mjere opreza“).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Suboxone

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece i ostalih članova kućanstva. **Ovaj lijek može ozbiljno naškoditi i biti smrtonosan u osoba kojima nije propisan, ako ga uzmu slučajno ili namjerno.** Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i vrećici. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca. Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

Suboxone može biti na meti osoba koje zloupotrebljavaju lijekove koji se dobivaju na recept. Čuvajte ovaj lijek na sigurnom mjestu kako biste ga zaštitili od krađe.

Vrećicu spremite na sigurno mjesto.

Vrećicu nikada ne otvarajte unaprijed.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Suboxone sadrži

- Djelatne tvari su buprenorfin i nalokson.
Jedan film od 2 mg/0,5 mg sadrži 2 mg buprenorfina (u obliku buprenorfinklorida) i 0,5 mg naloksona (u obliku naloksonklorid dihidrata).
Jedan film od 4 mg/1 mg sadrži 4 mg buprenorfina (u obliku buprenorfinklorida) i 1 mg naloksona (u obliku naloksonklorid dihidrata).
Jedan film od 8 mg/2 mg sadrži 8 mg buprenorfina (u obliku buprenorfinklorida) i 2 mg naloksona (u obliku naloksonklorid dihidrata).
Jedan film od 12 mg/3 mg sadrži 12 mg buprenorfina (u obliku buprenorfinklorida) i 3 mg naloksona (u obliku naloksonklorid dihidrata).
- Ostali su sastojci makrogol, tekući maltitol, prirodna aroma limete, hipromeloza, citratna kiselina, acesulfamkalij, natrijev citrat, bojilo *sunset yellow* (E 110) i bijela tinta.

Kako Suboxone izgleda i sadržaj pakiranja

Suboxone 2 mg/0,5 mg sublingvalni filmovi narančasti su filmovi pravokutnog oblika nominalnih dimenzija 22,0 mm × 12,8 mm, s oznakom „N2“ otisnutom bijelom tintom.

Suboxone 4 mg/1 mg sublingvalni filmovi narančasti su filmovi pravokutnog oblika nominalnih dimenzija 22,0 mm × 25,6 mm, s oznakom „N4“ otisnutom bijelom tintom.

Suboxone 8 mg/2 mg sublingvalni filmovi narančasti su filmovi pravokutnog oblika nominalnih dimenzija 22,0 mm × 12,8 mm, s oznakom „N8“ otisnutom bijelom tintom.

Suboxone 12 mg/3 mg sublingvalni filmovi narančasti su filmovi pravokutnog oblika nominalnih dimenzija 22,0 mm × 19,2 mm, s oznakom „N12“ otisnutom bijelom tintom.

Filmovi su pakirani u pojedinačnim vrećicama.

Veličine pakiranja: kutije koje sadrže 7 × 1, 14 × 1 i 28 × 1 film.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Indivior Europe Limited

27 Windsor Place

Dublin 2

D02 DK44

Irska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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: 900 978 095

e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

Polska

Indivior Europe Limited

Tel.: 0800 411 1237

e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

France

Indivior Europe Limited

Tél: 0800 909 972

e-mail: PatientSafetyFrance@indivior.com

Portugal

Indivior Europe Limited

Tel: 800 841 042

e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

Hrvatska

Indivior Europe Limited

Tel: 0800 222 899

e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

România

Indivior Europe Limited

Tel: 800 477 029

e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

Ireland

Indivior Europe Limited

Tel: 1800554156

Slovenija

Indivior Europe Limited

Tel: 080080715

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {mjesec GGGG}.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG IV.

**ZNANSTVENI ZAKLJUČCI I RAZLOZI ZA IZMJENU UVJETA ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za buprenorfin/nalokson, znanstveni zaključci PRAC-a su sljedeći:

S obzirom na podatke o interakciji opioida i gabapentinoida dostupne iz literature, kao i na vjerojatan mehanizam djelovanja te uzimajući u obzir postojeća upozorenja u informacijama o lijeku za druge lijekove koji sadrže opioide, PRAC smatra da je uzročno-posljedična povezanost između buprenorfina/naloksona i interakcije s gabapentinoidima barem razumna mogućnost. PRAC je zaključio da je u skladu s time potrebno izmijeniti informacije o lijeku za lijekove koji sadrže buprenorfin/nalokson.

S obzirom na podatke o zubnom karijesu dostupne iz literature i spontanijh prijava, uključujući u nekim slučajevima blisku vremensku povezanost te s obzirom na vjerojatan mehanizam djelovanja, PRAC smatra da je uzročno-posljedična povezanost između buprenorfina/naloksona i zubnog karijesa barem razumna mogućnost. PRAC je zaključio da je u skladu s time potrebno izmijeniti informacije o lijeku za lijekove koji sadrže buprenorfin/nalokson.

S obzirom na podatke o intoksikaciji u pedijatrijskoj populaciji i smrtnim ishodima dostupne iz literature i spontanijh prijava te s obzirom na vjerojatan mehanizam djelovanja, PRAC smatra da je uzročno-posljedična povezanost između buprenorfina/naloksona i intoksikacije u pedijatrijskoj populaciji i smrtnih ishoda barem razumna mogućnost. PRAC je zaključio da je u skladu s time potrebno izmijeniti informacije o lijeku za lijekove koji sadrže buprenorfin/nalokson.

Nakon pregleda PRAC-ove preporuke, CHMP je suglasan sa sveukupnim zaključcima koje je donio PRAC i razlozima za takvu preporuku.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za buprenorfin/nalokson, CHMP smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) buprenorfin/nalokson nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CHMP preporučuje izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.