

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Suboxone 2 mg/0,5 mg tungurótartöflur
Suboxone 8 mg/2 mg tungurótartöflur
Suboxone 16 mg/4 mg tungurótartöflur

2. INNIHALDSLÝSING

Suboxone 2 mg/0,5 mg tungurótartöflur

Hver tungurótartafla inniheldur 2 mg af búprenorfíni (sem hýdróklóríð) og 0,5 mg af naloxóni (sem hýdróklóríð tvíhýdrat).

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver tungurótartafla inniheldur 42 mg af laktósa (sem einhýdrat)
Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

Suboxone 8 mg/2 mg tungurótartöflur

Hver tungurótartafla inniheldur 8 mg af búprenorfíni (sem hýdróklóríð) og 2 mg af naloxóni (sem hýdróklóríð tvíhýdrat).

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver tungurótartafla inniheldur 168 mg af laktósa (sem einhýdrat)
Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

Suboxone 16 mg/4 mg tungurótartöflur

Hver tungurótartafla inniheldur 16 mg af búprenorfíni (sem hýdróklóríð) og 4 mg af naloxóni (sem hýdróklóríð tvíhýdrat).

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver tungurótartafla inniheldur 156,64 mg af laktósa (sem einhýdrat)
Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Tungurótartafla

Suboxone 2 mg/0,5 mg tungurótartöflur

Hvítar sexhyrndar tvíkúptar 6,5 mm töflur með „N2“ ígreypu í aðra hliðina.

Suboxone 8 mg/2 mg tungurótartöflur

Hvítar sexhyrndar tvíkúptar 11 mm töflur með „N8“ ígreypu í aðra hliðina.

Suboxone 16 mg/4 mg tungurótartöflur

Hvítar kringlóttar tvíkúptar 10,5 mm töflur með „N16“ ígreypu í aðra hliðina.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Uppbótarmeðferð við ópíóíðafíkn, innan ramma læknisfræðilegrar, félagslegrar og sálfræðilegrar meðferðar. Naloxón er til að koma í veg fyrir misnotkun lyfsins í bláæð. Suboxone er ætlað fullorðnum og unglingum eldri en 15 ára sem hafa samþykkt að gangast undir meðferð gegn lyfjafíkn.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferðin verður að vera undir eftirliti læknis með reynslu í meðferð á ópíóíðafíkn/ávanabindingu.

Varúðarráðstafanir sem þarf að gera fyrir innleiðslu

Áður en meðferð er hafin skal hafa í huga hvers konar óþíóíðafíkn er um að ræða (þ.e. lang- eða skammverkandi óþíóíða), tímann sem hefur liðið frá því að óþíóíðar voru síðast notaðir og hversu mikil óþíóíðafíkn sjúklingsins er. Til að forðast framköllun fráhrarfseinkenna skal nota búprenorfin/naloxón eða búprenorfin eitt sér þegar skýr og hlutlæg merki eru þegar til staðar um fráhrarf (sem koma fram t.d. sem skor á vottaða kvarðanum fyrir klínísk fráhrörf frá óþíóíðum, COWS (Clinical Opioid Withdrawal Scale) sem gefa til kynna væg eða miðlungsmikil fráhrörf.

- Sjúklingar sem eru háðir heróíni eða skammverkandi óþíóíðum skulu taka fyrsta skammtinn af búprenorfini/naloxóni þegar merki um fráhrörf eru komin fram, en þó ekki fyrr en 6 klst. eftir að sjúklingurinn notaði óþíóíða síðast.
- Hjá sjúklingum sem fá metadón skal minnka skammtinn af metadóni í að hámarki 30 mg/dag áður en meðferð er hafin með búprenorfini/naloxóni. Hafa skal í huga hinn langa helmingunartíma metadóns þegar verið er að hefja meðferð með búprenorfini/naloxón. Einungis skal taka fyrsta skammtinn af búprenorfini/naloxóni þegar einkenni um fráhrörf hafa komið fram, en ekki fyrr en 24 klst. eftir að sjúklingurinn notaði síðast metadón. Búprenorfin getur framkallað fráhrarfseinkenni hjá sjúklingum sem eru háðir metadóni.

Skammtar

Upphaf meðferðar (innleiðsla)

Ráðlagður upphafsskammtur hjá fullorðnum og unglingum eldri en 15 ára er 4 mg/1 mg og má endurtaka í allt að hámarksskammti sem er 12 mg/3 mg á degi 1 til að lágmarka óæskileg fráhrarfseinkenni og halda sjúklingnum á meðferðinni.

Við upphaf meðferðar er mælt með daglegu eftirliti með skömmtun til að tryggja að skammturinn sé settur undir tungu á réttan hátt og til að fylgjast með svörum sjúklingsins við meðferðinni til leiðbeiningar við að stilla skammtinn á skilvirkan hátt í samræmi við klínísk áhrif.

Stöðugleiki skammta og viðhaldsmeðferð

Eftir innleiðslu meðferðar á degi 1 verður gera sjúklinginn stöðugan fljótt með stillingu á viðeigandi viðhaldsskammti til að ná skammti sem heldur sjúklingnum á meðferðinni og bælir fráhrarfseinkenni óþíóíða, og er stilltur eftir endurmati á klínísku og andlegu ástandi sjúklingsins. Staki hámarksdagskammturinn má ekki fara yfir 24 mg af búprenorfini.

Meðan á viðhaldsmeðferð stendur getur verið nauðsynlegt, með reglulegu millibili, að gera sjúklinginn stöðugan á ný með nýjum viðhaldsskammti til að bregðast við breyttum þörfum sjúklingsins.

Skömmtun sjaldnar en daglega

Þegar sjúklingurinn hefur náð viðunandi stöðugleika má draga úr tíðni skömmtunar Suboxone og gefa lyfið annan hvern dag og gefa dagskammtinn, sem sjúklingurinn var stilltur á, tvöfaldan. Til dæmis, sjúklingur sem er stöðugur á dagskammtinum 8 mg/2 mg má fá 16 mg/4 mg annan hvern dag og engan skammt dagana á milli. Hjá sumum sjúklingum má draga úr tíðni Suboxone lyfjagjafa þegar viðunandi stöðugleiki er kominn á meðferðina og gefa lyfið þrisvar í viku (t.d. á mánudögum, miðvikudögum og föstudögum). Skammturinn á mánudögum og miðvikudögum á að vera tvöfaldur einstaklingsbundni stillti dagskammturinn, skammturinn á föstudögum þrefaldur einstaklingsbundni stillti dagskammturinn og hina dagana skal ekki gefa neinn skammt. Hins vegar má skammturinn sem gefinn er á einum degi aldrei vera stærri en 24 mg. Ekki er víst að þessi skammtaáætlun sé nægjanleg hjá sjúklingum sem þurfa stilltan dagskammt > 8 mg/dag.

Þegar hætta skal lyfjagjöf

Þegar sjúklingur er kominn í viðunandi stöðugt ástand má minnka skammtinn smám saman í minni viðhaldsskammt, ef sjúklingurinn fellst á það. Í sumum hagstæðum tilvikum má hætta meðferðinni. Þar sem skammtastærðir tungurótartafla fást í 2 mg/0,5 mg og 8 mg/2 mg er hægt að stilla skammt niður á við. Fyrir sjúklinga sem þurfa minni skammt búprenorfins, er hægt að nota búprenorfin 0,4 mg tungurótartöflu. Eftir að meðferð hefur verið hætt þarf að fylgjast með sjúklingnum vegna hugsanlegrar hættu á bakslagi.

Skipt á milli búprenorfíns og búprenorfíns/naloxóns

Búprenorfín/naloxón og búprenorfín hafa svipuð klínísk áhrif við notkun undir tungu og eru jafngild, hins vegar þurfa lækirinn og sjúklingurinn að samþykkja breytinguna áður en skipt er á milli búprenorfíns/naloxóns og búprenorfíns og hafa skal eftirlit með sjúklingnum ef aðlaga þyrfti skammtinn á ný.

Skipt á milli tungurótartöflu og flögu (þar sem við á)

Þegar skipt er á milli Suboxone tungurótartöflu og Suboxone flögu skal hefja skal gjöfina á sama skammti og gefinn var af lyfinu sem áður var gefið. Hins vegar getur verið nauðsynlegt að aðlaga skammta þegar skipt er á milli lyfja. Þar sem hlutfallslegt aðgengi Suboxone flaga er hugsanlega hærra samanborið við Suboxone tungurótartöflu, þarf að fylgjast með sjúklingum sem skipta úr tungurótartöflum yfir í flögur með tilliti til ofskömmtunar. Fylgjast skal með sjúklingum sem skipta úr flögum yfir í tungurótartöflu með tilliti til fráhrarfseinkenna eða annarra vísbendinga um vanskömmtn. Í klínískum rannsóknum var ekki stöðugt sýnt fram á að lyfjahvörf Suboxone flaga væru sambærileg við samsvarandi skammtastyrk Suboxone tungurótartafla, né samsetninga þeirra (sjá kafla 5.2). Ef skipt er milli Suboxone flaga og Suboxone tungurótartafla, skal hafa eftirlit með sjúklingnum ef aðlaga þyrfti skammtinn á ný. Ekki er mælt með því að blanda saman mismunandi lyfjaformum eða taka á víxl flögur og tungurótartöflu.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki hefur verið sýnt fram á verkun og öryggi búprenorfíns/naloxóns hjá öldruðum sjúklingum eldri en 65 ára. Ekki er hægt að mæla með neinni skammtastærð.

Skert lifrarstarfsemi

Þar sem lyfjahvörf búprenorfíns/naloxóns geta verið breytt hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi, þarf að byrja með minni skammt og stilla skammtinn varlega hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi. Búprenorfín/naloxón má ekki nota hjá sjúklingum með verulega skerðingu á lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3 og 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er nauðsynlegt að breyta skammti búprenorfíns/naloxóns hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Gæta skal varúðar við skömmtun hjá sjúklingum með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín.) (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun búprenorfíns/naloxóns hjá börnum yngri en 15 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Læknar þurfa að áminna sjúklinga um að notkun undir tungu er eina árangursríka og örugga íkomuleiðin fyrir þetta lyf (sjá kafla 4.4). Setja skal töfluna undir tunguna þangað til hún hefur leyst upp að fullu. Sjúklingar eiga ekki að kyngja eða neyta fæðu eða drykkjar fyrr en taflan hefur leyst upp að fullu.

Skammturinn getur verið samsettur úr mörgum Suboxone töflum með mismunandi styrkleika, sem taka má allar á sama tíma eða skipta upp í tvo skammta og er þá seinni skammturinn tekinn strax þegar fyrri skammturinn hefur leyst upp.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Veruleg öndunarbílun.

Veruleg skerðing á lifrarstarfsemi.

Bráð áfengissýki eða drykkjuóræð.

Samhliða gjöf ópíóíðablokka (naltrexóns, nalmefens) til að meðhöndla áfengis- eða ópíóíðafíkn.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Misnotkun, ofnotkun og ólögleg notkun

Hægt er að misnota eða ofnota búprenorfin á svipaðan hátt og aðra ópíóíða, löglega eða ólöglega. Hættur vegna misnotkunar og ofnotkunar eru meðal annars ofskömmtnun, dreifing veirusýkinga sem berast með blóði eða staðbundnar og altækar sýkingar, öndunarbæling og lifrarskaði. Misnotkun á búprenorfini af hálfu einhvers annars en viðkomandi sjúklings skapar aukna hættu á því að aðrir lyfjaháðir einstaklingar noti búprenorfin sem helsta misnotkunarlyfið sitt, og slíkt getur gerst ef viðkomandi sjúklingur dreifir lyfinu beint til ólöglegrar notkunar eða ef ekki er tryggt að lyfið sé geymt á öruggum stað til varnar gegn þjófnaði.

Ófullnægjandi meðferð með búprenorfini/naloxóni gæti ýtt undir misnotkun hjá sjúklingnum sem gæti leitt til ofskömmtnunar eða þess að hann hætti meðferðinni. Sjúklingur sem fær of lágan skammt af búprenorfini/naloxóni gæti haldið áfram að bregðast við óstjórnanlegum fráhvarfseinkennum með því að taka sjálfur inn ópíóíða, áfengi eða önnur róandi eða svæfandi lyf, svo sem benzódíazepín.

Til að draga úr hættunni á misnotkun, ofnotkun og ólöglegri notkun skulu lækna grípa til viðeigandi ráðstafana við ávísun og dreifingu á búprenorfini, eins og að forðast að ávísa fjölnota lyfseðlum snemma í meðferðarferlinu og að fylgjast með sjúklingnum með eftirfylgniheimsóknum með klínísku eftirliti sem mætir þörfum sjúklingsins.

Sameiningu búprenorfins og naloxóns í Suboxone er ætlað að hindra misnotkun og ofnotkun á búprenorfini. Misnotkun Suboxone í bláæð eða í nef er ekki talin vera eins líkleg og misnotkun á búprenorfini einu sér, þar sem naloxónið í lyfinu getur komið af stað fráhvörfum hjá einstaklingum sem eru háðir heróíni, metadóni eða öðrum ópíóíðum.

Svefntengdar öndunartruflanir

Ópíóíðar geta valdið svefntengdum öndunartruflunum, þ.m.t. miðlægum kæfisvefni (central sleep apnoea, CSA) og svefntengdum súrefnisskort. Notkun ópíóíða eykur hættuna á miðlægum kæfisvefni á skammtaháðan hátt. Íhuga skal að minnka heildarskammt ópíóíða hjá sjúklingum með miðlægan kæfisvefn.

Öndunarbæling

Tilkynnt hefur verið um nokkur dauðsföll vegna öndunarbælingar, einkum þegar búprenorfin var notað í samsettri meðferð með benzódíazepínunum (sjá kafla 4.5) eða þegar búprenorfin var ekki notað samkvæmt fyrirmælum. Einnig hefur verið tilkynnt um dauðsföll sem orðið hafa í tengslum við samhliða lyfjagjöf búprenorfins og annarra róandi lyfja, svo sem áfengis og annarra ópíóíða. Búprenorfin getur hugsanlega valdið banvænni öndunarbælingu hjá einstaklingum sem ekki eru háðir ópíóíðum og hafa ekki myndað þol gegn áhrifum ópíóíða.

Nota skal lyfið með varúð hjá sjúklingum með astma eða öndunarbílun (t.d. langvinna lungnateppu, lungnahjartastækkun (cor pulmonale), skert lungnarými, súrefnisskort, koltvísýringshækkun, viðvarandi öndunarbælingu eða herðakistil/hryggskekkju (sveigju á hrygg sem getur hugsanlega valdið mæði)).

Búprenorfin/naloxón getur valdið verulegri, hugsanlega banvænni öndunarbælingu hjá börnum og einstaklingum sem ekki eru haldnir fíkn, sem taka það inn fyrir slysni eða af ásetningi. Ítreka skal við sjúklinga að geyma þynnuna á öruggum stað, að opna aldrei þynnuna fyrirfram, að geyma hana þar sem börn eða aðrir einstaklingar á heimilinu ná ekki til og að taka ekki lyfið þegar börn sjá til. Hafa skal tafarlaust samband við neyðarmóttöku ef lyfið er tekið inn af slysni eða grunur leikur á um inntöku.

Bælandi áhrif á miðtaugakerfi

Búprenorfin/naloxón getur valdið svefnhöfða, einkum ef það er tekið samhliða áfengi eða lyfjum sem hafa bælandi áhrif á miðtaugakerfið (eins og benzódíazepíni, sefandi lyfjum, róandi lyfjum og svefnlyfjum, sjá kafla 4.5 og 4.7).

Hætta af samhliða notkun róandi lyfja svo sem bensódíazepína eða skyldra lyfja

Samhliða notkun búprenorfin/naloxóns og róandi lyfja eins og benzódíazepína eða skyldra lyfja getur valdið roun, öndunarbælingu, dái og dauða. Vegna þessarar áhættu skal takmarka samhliða ávísun þessara róandi lyfja fyrir sjúklinga sem hafa engin önnur meðferðarúrræði. Ef ákvörðun er tekin um að ávísa búprenorfini/naloxóni samhliða róandi lyfjum, þarf að nota lægsta virkan skammt af róandi lyfjunum og meðferðin þarf að vera eins stutt og mögulegt er. Fylgjast skal náið með sjúklingum með tilliti til einkenna um öndunarbælingu og róandi áhrif. Eindregið er mælt með því með því sjúklingar og umönnunaraðilar þeirra séu upplýstir um að þeir þurfi að vera meðvitaðir um þessi einkenni (sjá kafla 4.5).

Serótínínheilkenni

Samhliðagjöf Suboxone og annarra serótónínvirkra lyfja svo sem MAO-hemla, sértækra serótónín-endurupptökuhemla (SSRIs), serótónín-noradrenalin-endurupptökuhemla (SNRIs) eða þríhringlaga þunglyndislyfja getur leitt til serótónínheilkennis, sem getur verið lífshættulegt ástand (sjá kafla 4.5).

Ef samhliðameðferð með öðrum serótónínvirkum lyfjum er klínískt réttmæt er ráðlegt að fylgjast náið með sjúklingi, sérstaklega í upphafi meðferðar og við skammtaaukningu.

Einkenni serótónínheilkennis geta falið í sér breytingar á andlegu ástandi, óstöðugleika í ósjálfráða taugakerfinu, óeðlileg tauga- og vöðvaviðbrögð, og/eða einkenni frá meltingarfærum.

Íhuga skal skammtaminnkun eða að stöðva meðferð ef grunur er um serótónínheilkenni, allt eftir alvarleika einkennanna.

Fíkn

Búprenorfin er hlutaörvi á μ (mu)-ópióíðaviðtakann og langvinn lyfjagjöf veldur því að viðkomandi verður háður þessari tegund ópióíða. Dýrarannsóknir og klínísk reynsla hafa sýnt að búprenorfin geti valdið fíkn, en af lægra stigi en hreinn örvi t.d. morfín.

Ekki er mælt með því að meðferð sé stöðvuð skyndilega þar sem að það getur valdið fráhvarfsheilkenni, hugsanlega síðkomnu.

Lifrabólga og tilvik er tengjast lifur

Tilkynnt hefur verið um bráðan lifrarskaða hjá fíklum sem eru háðir ópióíðum, bæði í klínískum rannsóknum og tilkynningum um aukaverkanir eftir markaðssetningu. Um er að ræða óeðlileg gildi sem eru allt frá tímabundinni einkennalausri hækkun á lifrartransamínösum til lifrabilunar, lifrardreps, lifrar- og nýrnaheilkennis, lifrarheilakvilla og dauða. Í mörgum tilvikum getur undirliggjandi skert starfsemi hvatbera (arfgengur sjúkdómur, óeðlileg gildi lifrarensíma, sýking af völdum lifrabólguveiru B eða lifrabólguveiru C, misnotkun áfengis, lystarstol, samhliða notkun annars lyfs sem getur haft eiturrhif á lifur) og viðvarandi notkun lyfja í bláæð valdið eða stuðlað að þessum áhrifum. Þessa undirliggjandi þætti þarf að hafa í huga áður en búprenorfin/naloxóni er ávísað og meðan á meðferð stendur. Þegar grunur leikur á áhrifum á lifur þarf að gera frekara mat á líffræðilegum þáttum og kanna uppruna. Það fer eftir niðurstöðunum hvort nauðsynlegt reynist að hætta notkun lyfsins með varúð til þess að koma í veg fyrir fráhvarfseinkenni og til að koma í veg fyrir að sjúklingur fari aftur að nota ólögleg lyf. Ef meðferð er haldið áfram þarf að fylgjast náið með lifrarsstarfsemi.

Framköllun fráhvarfsheilkennis af völdum ópióíða

Þegar verið er að hefja meðferð með búprenorfin/naloxóni, verður lækurinn að vera meðvitaður um að búprenorfin er hlutaörvi sem getur komið af stað fráhvarfi hjá sjúklingum sem eru háðir ópióíðum, einkum ef lyfið er gefið innan 6 klst. frá síðustu notkun heróíns eða annarra skammverkandi ópióíða, eða ef lyfið er gefið innan 24 klst. eftir síðasta skammt af metadóni. Fylgjast skal náið með sjúklingum þegar verið er að skipta frá búprenorfini eða metadóni yfir í búprenorfin/naloxón þar sem tilkynnt hefur verið um fráhvarfseinkenni. Til að forðast að setja af stað fráhvarf, skal innleiðsla með búprenorfini/naloxóni hefjast þegar hlutlæg merki um fráhvörf eru þegar komin fram (sjá kafla 4.2).

Fráhvarfseinkenni geta einnig tengst því að verið sé að gefa of lágan lyfjaskammt.

Skert lifrarstarfsemi

Áhrif skertrar lifrarstarfsemi á lyfjahlvörf búprenorfíns og naloxóns voru metin í rannsókn eftir markaðssetningu. Búprenorfín og naloxón umbrotna mikið í lifrinni og plasmabéttni bæði búprenorfíns og naloxóns reyndist vera meiri hjá sjúklingum með miðlungsmikla og verulega skerðingu á lifrarstarfsemi samanborið við heilbrigða þátttakendur. Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til einkenna um framkölluð fráhvarfseinkenni ópíóíða, eiturverkanir eða ofskömmtn af völdum hækkaðra gilda naloxóns og/eða búprenorfíns.

Áður en meðferð hefst er mælt með að gera lifrarpróf og kanna ástand lifrar með tilliti til lifrabólgu af völdum veirusýkinga. Hjá sjúklingum með lifrabólgu af völdum veirusýkingar, sem eru á samhliða lyfjameðferð (sjá kafla 4.5) og/eða eru með undirliggjandi truflun á lifrarstarfsemi, er meiri hætt á lifrarskaða. Ráðlagt er að fylgjast reglulega með lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4).

Nota skal búprenorfín/naloxón með varúð hjá sjúklingum með miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3 og 5.2). Ekki má nota búprenorfín/naloxón hjá sjúklingum með verulega skerðingu á lifrarstarfsemi.

Skert nýrnastarfsemi

Brotthvarf lyfsins um nýru getur tekið lengri tíma þar sem 30% af gefnum lyfjaskammti hreinsast út úr líkamanum gegnum nýrun. Umbrotsefni búprenorfíns safnast upp í sjúklingum með nýrnabilun. Mælt er með því að varúðar sé gætt við skömmtn hjá sjúklingum með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi (úthreinsun kreatínins < 30 ml/mín.) (sjá kafla 4.2 og 5.2).

CYP3A4 hemlar

Lyf sem hamla ensíminu CYP3A4 geta aukið þéttni búprenorfíns. Hugsanlega þarf að minnka skammt búprenorfíns/naloxóns. Stilla þarf varlega skammt búprenorfíns/naloxóns hjá sjúklingum sem fá CYP3A4 hemla, þar sem minni skammtur getur nægt þessum sjúklingum (sjá kafla 4.5).

Aukaverkanir tengdar lyfjaflokknum

Ópíóíðar geta valdið réttstöðuprýstingsfalli hjá gangfærum sjúklingum.

Ópíóíðar geta valdið auknum þrýstingi í heila- og mænuvökva sem getur valdið flogum, því skal nota ópíóíða með varúð hjá sjúklingum með höfuðáverka, skemmdir innan höfuðkúpu eða við aðrar aðstæður þar sem þrýstingur í heila- og mænuvökva getur aukist sem og hjá sjúklingum með sögu um flog.

Gæta skal varúðar við notkun ópíóíða hjá sjúklingum með lágþrýsting, stækkaðan blöðruhálskirtil eða þrængsl í þvagrás.

Þröng sjáöldur af völdum ópíóíða, breytingar á meðvitundarstigi eða breytingar á sársaukaskynjun sem einkenni sjúkdóms, geta haft áhrif á mat á sjúklingi eða dulið greiningu eða klíniska framvindu samhliða sjúkdóms.

Gæta skal varúðar við notkun ópíóíða hjá sjúklingum með spiklopa, skjaldvakabrest eða skerta starfsemi í nýrnahettuberki (t.d. Addisons sjúkdóm).

Sýnt hefur verið fram á að ópíóíðar hækka þrýsting innan gallganga og nota skal þá með varúð hjá sjúklingum með vanvirkni í gallvegi.

Nota skal ópíóíða með varúð hjá öldruðum eða lasburða sjúklingum.

Samhliða notkun mónóamínóxídasahemla (MAO-hemla) getur aukið áhrif ópíóíða, samkvæmt reynslu af morfíni (sjá kafla 4.5).

Hjálparefni

Lyfið inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Börn

Notkun hjá unglingum (15 til < 18 ára)

Vegna skorts á upplýsingum hjá unglingum (15 til < 18 ára) skal hafa nánara eftirlit með sjúklingum í þessum aldurshópi meðan á meðferð stendur.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Búprenorfin/naloxón skal ekki nota samhliða:

- Áfengum drykkjum eða lyfjum sem innihalda áfengi, þar sem áfengi eykur róandi áhrif búprenorfíns (sjá kafla 4.7).

Suboxone skal nota með varúð þegar það er gefið samhliða:

- Róandi lyfjum eins og benzódíazepín eða skyldum lyfjum.
Samhliða notkun ópíóíða með róandi lyfjum eins og benzódíazepín eða skyldum lyfjum eykur hættuna á róandi áhrifum, öndunarbælingu, dái og dauða vegna aukinna bælandi áhrifa á miðtaugakerfið. Takmarka skal skammt og notkunarlengd róandi lyfja sem notuð eru samhliða (sjá kafla 4.4). Vara skal sjúklinga við því að það er afskaplega hættulegt að taka sjálf/ur inn benzódíazepín án ávísunar á meðan verið er að taka lyfið, og einnig skal vara sjúklinga við því að nota benzódíazepín samhliða þessu lyfi nema samkvæmt leiðbeiningum frá lækni (sjá kafla 4.4).
- Samhliða notkun Suboxone og gabapentínóíða (gabapentíns og pregabalíns) getur leitt til öndunarbælingar, lágs blóðþrýstings, djúprar slævingar, dás eða dauða (sjá kafla 4.4).
- Öðrum lyfjum sem hafa bælandi áhrif á miðtaugakerfið, öðrum ópíóíðaafleiðum (t.d. metadóni, verkjalyfjum og hóstastillandi lyfjum), tilteknum þunglyndislyfjum, róandi H1-viðtakablokkum, barbitúrötum, kvíðastillandi lyfjum öðrum en benzódíazepín, sefandi lyfjum, klónidíni og skyldum efnum: þessar lyfjasamsetningar auka bælingu miðtaugakerfisins. Minnkuð árvekni getur gert akstur eða notkun véla hættulega.
- Einnig getur verið erfitt að ná fram nægilegri verkjastillingu við gjöf á hreinum ópíóíðaörva hjá sjúklingum sem fá búprenorfin/naloxón. Þar af leiðandi er til staðar möguleiki á ofskömmtnun af völdum hreins örva, einkum þegar reynt er að yfirvinna hlutaörvandi áhrif búprenorfíns eða þegar plasmabættni búprenorfíns fer lækandi.
- Serótónínvirkum lyfjum svo sem MAO-hemlum, sértækum serótónín-endurupptökuhemlum (SSRIs), serótónín-noradrenalín-endurupptökuhemlum (SNRIs) eða þríhringlaga þunglyndislyfjum vegna aukinnar hættu á serótónínheilkenni, sem getur verið lífshættulegt ástand (sjá kafla 4.4).
- Naltrexón og nalmefen eru ópíóíðahemlar sem geta hindrað lyfjafræðileg áhrif búprenorfíns. Samhliða gjöf með búprenorfini/naloxóni er frábending vegna milliverkana sem geta verið hættulegar og geta valdið skyndilegum, langvarandi og öflugum fráhvarfseinkennum ópíóíða (sjá kafla 4.3).
- CYP3A4 hemlar: í rannsóknum á milliverkunum búprenorfíns og ketókónazóls (öflugur CYP3A4 hemill) kom fram aukning á C_{max} um u.þ.b 50% og AUC um u.þ.b 70% fyrir búprenorfin og í minna mæli fyrir norbúprenorfin. Fylgjast skal náið með sjúklingum sem fá Suboxone og hugsanlega þarf að minnka skammtinn ef það er notað samhliða öflugum CYP3A4 hemlum (t.d. próteasahemlum eins og ritónavíri, nelfínávíri eða indínávíri, azól sveppalyfjum eins og ketókónazóli og ítrakónazóli eða makrólíðasýklalyfjum).

- CYP3A4 örvar: Samhliða notkun á CYP3A4 örvum og búprenorfíni getur minnkað plasmabéttni búprenorfíns og hugsanlega leitt til ófullnægjandi meðferðar með búprenorfíni við ópíóíðafíkn. Ráðlagt er að fylgjast náið með sjúklingum sem fá búprenorfín/naloxón ef örvar (t.d. fenóbarbital, karbamazepín, fenýtóín, rifampisín) eru gefnir samhliða. Hugsanlega þarf að aðlaga skammtinn af búprenorfíni eða CYP3A4 örvanum til samræmis.
- Samhliða notkun mónóamínóoxídasahemla (MAO-hemla) getur valdið auknum áhrifum af ópíóíðum, samkvæmt reynslu af morfíni.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun búprenorfíns/naloxóns hjá þunguðum konum. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt.

Við lok meðgöngu getur búprenorfín framkallað öndunarbælingu hjá nýfæddu barni, jafnvel þótt lyfið hafi einungis verið gefið í skamman tíma. Langtíma lyfjagjöf með búprenorfíni á síðustu þremur mánuðum meðgöngu getur framkallað fráhrarfsheilkenni hjá nýburum (t.d. ofstælingu, nýburaskjálfta, nýburaæsing, vöðvakippi eða krampa). Heilkennið kemur yfirleitt fram nokkrum klukkustundum til nokkrum dögum eftir fæðingu.

Vegna hins langa helmingunartíma búprenorfíns skal íhuga nýburaeftirlit í nokkra daga við lok meðgöngu til að koma í veg fyrir hættu á öndunarbælingu eða fráhrarfsheilkenni hjá nýburum.

Að auki á lækir að meta notkun búprenorfíns/naloxóns á meðgöngu. Eingöngu má nota búprenorfín/naloxón á meðgöngu ef hugsanlegur ávinningur vegur þyngra en hugsanleg áhætta fyrir fóstrið.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort naloxón skilst út í brjóstamjól. Búprenorfín og umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjól. Komið hefur í ljós að búprenorfín kemur í veg fyrir mjólkurmyndun hjá rottum. Þess vegna skal stöðva brjóstagjöf meðan á meðferð með Suboxone stendur.

Frjósemi

Dýrarannsóknir hafa sýnt skerta frjósemi kvendýra við háa skammta (altæk útsetning > 2,4 sinnum útsetning hjá mönnum við ráðlagðan hámarksskammt sem er 24 mg af búprenorfíni á grundvelli AUC, sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Búprenorfín/naloxón hefur lítil eða væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla þegar lyfið er gefið sjúklingum sem eru háðir ópíóíðum. Lyfið getur valdið syfju, sundli eða skertri dómgreind, einkum við innleiðslu meðferðar og aðlögun skammtastærða. Ef lyfið er tekið samhliða áfengi eða lyfjum sem hafa bælandi áhrif á miðtaugakerfið er líklegt að áhrifin verði mun meiri (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Vara skal sjúklinga við að aka eða nota hættulegar vélar ef ske kynni að búprenorfín/naloxón hafi áhrif á hæfni þeirra til að taka þátt í slíkri starfsemi.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um í tengslum við meðferð meðan á klínísku lykilrannsóknunum stóð voru hægðatregða og einkenni sem almennt tengjast fráhrarfi lyfja (þ.e. svefnleysi, höfuðverkur, ógleði, ofsvitnun og verkur). Sumar tilkynningar um flog, uppköst, niðurgang og hækkuð lifrarpróf voru taldar alvarlegar.

Tafla yfir aukaverkanir

Í töflu 1 eru teknar saman aukaverkanir sem tilkynnt var um í klínískum lykilrannsóknnum þar sem 342 af 472 sjúklingum (72,5%) tilkynntu um aukaverkanir og aukaverkanir sem tilkynnt var um við eftirlit eftir markaðssetningu.

Tíðni hugsanlegra aukaverkana sem taldar eru upp hér að neðan er skilgreind með eftirfarandi hætti: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Tafla 1: Aukaverkanir er tengjast meðferð sem tilkynnt var um í klínískum rannsóknum og við eftirlit eftir markaðssetningu á búprenorfini/naloxóni

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
<i>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</i>		Inflúensa Sýking Kokbólga Nefkvef	Þvagfærasýking Sýking í leggöngum	
<i>Blóð og eitlar</i>			Blóðleysi Hvítfrumnafjölgun Hvítfrumnafæð Eitlastækkun Blóðflagnafæð	
<i>Ónæmiskerfi</i>			Ofnæmi	Bráðafnæmislost
<i>Efnaskipti og næring</i>			Minnkuð matarlyst Blóðsykurshækkun Blóðfituhækkun Blóðsykurslækkun	
<i>Geðræn vandamál</i>	Svefnleysi	Kvíði Þunglyndi Minnkuð kynhvöt Taugaóstyrkur Óeðlilegar hugsanir	Óeðlilegir draumar Æsingur Sinnuleysi Sjálfsvarf (depersonalisation) Lyfjafíkn Sælutilfinning Óvild	Ofskynjanir
<i>Taugakerfi</i>	Höfuðverkur	Mígreni Sundl Ofstæling Náladofi Svefnhöfði	Minnistap Ofhreyfni Flog Taltruflanir Skjálfti	Lifrarheilakvilli Yfirlið
<i>Augu</i>		Sjóndepra Sjúkdómur í tárakirtlum	Tárubólga Ljósopsþrenging	
<i>Eyru og völungarhús</i>				Svimi
<i>Hjarta</i>			Hjartaöng Hægsláttur Hjartadrep Hjartsláttarónot Hraðsláttur	
<i>Æðar</i>		Háþrýstingur Æðavíkkun	Lágþrýstingur	Réttstöðu-lágþrýstingur
<i>Öndunarferi, brjósthol og miðmæti</i>		Hósti	Astmi Mæði Geispi	Berkjukrampi Öndunarbæling

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
<i>Meltingarfæri</i>	Hægðatregða Ógleði	Kviðverkur Niðurgangur Meltingartruflanir Vindgangur Uppköst	Sár í munni Mislitun á tungu	Tannskemmdir
<i>Lifur og gall</i>		Óeðlileg lifrarstarfsemi		Lifrabólga Bráð lifrabólga Gula Lifrardrep Lifrar- og nýrnaheilkenni
<i>Húð og undirhúð</i>	Ofsvitnun	Kláði Útbrot Ofsakláði	Gelgjubólur Hártap Skinndeflagnings- bólga Húðþurrkur Hnúðar í húð	Ofnæmisbjúgur
<i>Stoðkerfi og bandvefur</i>		Bakverkur Liðverkur Vöðvakrampar Vöðvaverkir	Liðbólga	
<i>Nýru og þvaggfæri</i>		Óeðlileg þvagliát	Albúmín í þvagi Þvagliátstregða Blóð í þvagi Nýrnasteinar Þvagteppa	
<i>Æxlunarfæri og brjóst</i>		Ristruflun	Tíðateppa Óeðlilegt sáðlát Asatíðir Millitíðablæðingar	
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i>	Lyfjafráhvarfs- heilkenni	Þróttleysi Brjóstverkur Kuldahrollur Sóthiti Lasleiki Verkur Bjúgur í útlimum	Ofkæling	Lyfjafráhvarfs- heilkenni hjá nýburum
<i>Rannsóknaniðurstöður</i>		Óeðlileg lifrarpróf Þyngdartap	Hækkað kreatínín í blóði	Hækkaðir transamínasar
<i>Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar</i>		Áverkar	Hitaslag	

Lýsing á völdum aukaverkunar

Þegar um er að ræða tilvik lyfjamisnotkunar í æð hafa sumar aukaverkanir verið tengdar við framkvæmd misnotkunarinnar frekar en við lyfið sjálft en þar á meðal eru staðbundin viðbrögð, stundum með ígerðum (graftarkýli, húðbeðsbólga), og tilvik af mögulega alvarlegri bráðri lifrabólgu og öðrum sýkingum eins og lungnabólgu og hjartabolsbólgu hafa verið tilkynnt (sjá kafla 4.4).

Hjá sjúklingum með mikla lyfjafíkn getur upphafleg lyfjagjöf með búprenorfíni framkallað fráhvarfsheilkenni svipað því og tengist naloxóni (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Einkenni

Helsta einkennið sem kallar á inngríp er öndunarbæling sem er afleiðing af bælingu miðtaugakerfisins í tilviki ofskömmtnunar, vegna þess að hún getur leitt til öndunarstopps og dauða. Merki um ofskömmtnun geta líka verið svefnhöfði, sjóndepurð, þröng sjáðöldur, lághrýstingur, ógleði, uppköst og/eða taltruflanir.

Meðhöndlun

Grípa skal til almennra stuðningsaðgerða, þ.m.t. náins eftirlits með öndun og hjartastarfsemi hjá sjúklingi. Meðhöndla skal öndunarbælingu samkvæmt einkennum og beita skal stöðluðum gjörgæsluráðstöfunum. Halda þarf öndunarvegi opnum og veita öndunarstuðning eða meðferð í öndunarvél. Flytja skal sjúklinginn í umhverfi þar sem fullkominn endurlífgunarbúnaður er tiltækur.

Ef sjúklingur kastar upp verður að gæta þess að ásvelging uppsölnunnar eigi sér ekki stað.

Notkun ópíóíðablokka (þ.e. naloxóns) er ráðlögð, þátt fyrir þau takmörkuðu áhrif sem slíkt getur haft til að létta á öndunareinkennum af völdum búprenorfíns samanborið við áhrif þess á ópíóíða með hrein örvunaráhrif.

Ef naloxón er notað, skal taka tillit til langrar verkunar búprenorfíns við ákvörðun á lengd meðferðar og lækisfræðilegu eftirliti við að snúa við áhrifum ofskömmtnunar. Úthreinsun naloxóns er hraðari en búprenorfíns, sem getur haft í för með sér endurkomu á áður meðhöndluðum einkennum um ofskömmtnun búprenorfíns, þannig að áframhaldandi innrennsli getur verið nauðsynlegt. Ef innrennsli er ekki mögulegt, geta endurteknir skammtar með naloxóni verið nauðsynlegir. Áframhaldandi innrennslishraði í bláæð skal aðlagður að svörun sjúklings.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur lyf með verkun á taugakerfið, lyf gegn ópíóíðfíkn, ATC-flokkur: N07BC51.

Verkunarháttur

Búprenorfín er ópíóíði sem er hlutaörvi/blokki sem binst μ og κ (kappa) ópíóíðaviðtökum í heila. Virkni þess í viðhaldsmeðferð vegna ópíóíða má rekja til hægrar, afturkræfrar virkni þess á μ -viðtakana, sem getur hugsanlega dregið úr lyfjafíkn sjúklingsins þegar til lengri tíma er litið.

Þakáhrif ópíóíðaörva komu í ljós í klínískum lyfjafraðirannsóknum hjá einstaklingum með ópíóíðafíkn.

Naloxón er blokki á μ -ópíóíðaviðtaka. Þegar naloxón er gefið sjúklingum með ópíóíðafráhvörf til inntöku eða undir tungu í venjulegum skömmtnum, hefur það lítil sem engin lyfjafraðileg áhrif vegna þess að það umbrotnar nær fullkomlega í fyrstu umferð um lifur. Hins vegar, þegar lyfið er gefið ópíóíðaháðum einstaklingum í bláæð koma greinileg ópíóíðablokkandi áhrif og fráhræfseinkenni í ljós vegna naloxóns sem er í Suboxone, en það hefur fælandi áhrif á misnotkun með notkun í bláæð.

Verkun og öryggi

Upplýsingar um verkun og öryggi búprenorfíns/naloxóns eru fyrst og fremst fengnar úr eins árs klínískri rannsókn, sem er fjögurra vikna slembiröðuð tvíblind samanburðarrannsókn á búprenorfíni/naloxóni, búprenorfíni og lyfleysu fylgt eftir með 48 vikna öryggisrannsókn á búprenorfíni/naloxóni. Í þessari rannsókn fengu 326 sjúklingar sem voru háðir heróíni ýmist 16 mg af búprenorfíni/naloxóni á dag, 16 mg af búprenorfíni á dag eða lyfleysu, samkvæmt slembiröðun. Hjá sjúklingum sem fengu aðra hvora virku meðferðina samkvæmt slembiröðun, hófst lyfjagjöf með 8 mg af búprenorfíni á degi 1 og á degi 2 voru gefin 16 mg (tvær 8 mg töflur) af búprenorfíni. Á degi 3 fengu þeir sem áttu samkvæmt slembiröðun að fá meðferð með búprenorfíni/naloxóni samsettu töfluna. Þátttakendur komu daglega í skoðun (frá mánudegi til föstudags) til að fá skammt og til þess að meta verkun lyfsins. Yfir helgar voru sjúklingarnir sendir með skammta heim. Aðalsamanburður rannsóknarinnar fólst í að meta verkun búprenorfíns og búprenorfíns/naloxóns hvors um sig samanborið við lyfleysu. Tekin voru þvagsýni þrisvar í viku og var hundraðshlutfall þvagsýna sem voru neikvæði fyrir öðrum ópíóíðum en notaðir voru í rannsókninni, tölfræðilega hærra fyrir bæði búprenorfín/naloxón samanborið við lyfleysu ($p < 0,0001$) og búprenorfín samanborið við lyfleysu ($p < 0,0001$).

Í tvíblindri rannsókn með tveimur lyfleysum (double-dummy) hjá samhliða hópum þar sem búprenorfín etanóllaussn var borin saman við hreinan örva sem virkt samanburðarlyf, var 162 sjúklingum slembiraðað til að fá búprenorfín etanóllaussn undir tungu í styrkleikanum 8 mg/dag (skammtur sem samsvarar nokkurn veginn 12 mg/dag af búprenorfíni/naloxóni), eða tvo tiltölulega litla skammta af virku samanburðarlyfi, þar sem annar var nógu lítill til að þjóna sem staðgengill lyfleysu, í 3 til 10 daga innleiðslufasa, 16 vikna viðhaldsfasa og 7 vikna afeitrunarfasa. Búprenorfín var stillt að viðhaldsskammti á degi 3, virkir samanburðarskammtar voru stilltir hægar. Búprenorfín hafði meiri áhrif en litli samanburðarskammturinn við að halda heróínfíklum í meðferðinni og draga úr notkun þeirra á ópíóíðum meðan á meðferðinni stóð, byggt á meðferðartregðu og hundraðshlutfalli þvagsýna sem tekin voru þrisvar í viku og voru neikvæð fyrir ópíóíðum sem ekki voru hluti af rannsókninni. Árangur af 8 mg af búprenorfíni á dag var svipaður og af meðalstóra virka samanburðarskammtinum, en ekki var sýnt fram á jafngildi.

5.2 Lyfjahvörf

Búprenorfín

Frásög

Við inntöku gengst búprenorfín undir N-afalkýlingu og glúkúrotengingu í fyrstu umferð í smáþörmum og lifur. Notkun lyfsins til inntöku hentar því ekki.

Hámarksþéttni í plasma næst 90 mínútum eftir gjöf undir tungu. Plasmapéttni búprenorfíns eykst með hækkuðum skammti af búprenorfín/naloxóni sem gefið er undir tungu. Bæði C_{max} og AUC búprenorfíns jukust með hækkuðum skammti (á bilinu 4-16 mg), þó að aukningin hafi verið í minna en réttu hlutfalli við skammt.

Tafla 2. Meðalgildi lyfjahvarfabreyta búprenorfíns

Lyfjahvarfabreyta	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 klst. ng/ml	12,52 (35)	20,22 (43)	34,89 (33)

Tafla 3. Breytingar á lyfjahvarfabreytum fyrir Suboxone flögu sem gefin var undir tungu eða út í kinn samanborið við Suboxone tungurótartöflu

Skammtur	Lyfjahvarfabreyta	Hækkun á búprenorfini			Lyfjahvarfabreyta	Hækkun á naloxóni		
		Tungurótarflaga samanborið við tungurótartöflu	Kinnflaga samanborið við tungurótartöflu	Kinnflaga samanborið við tungurótartöflu		Tungurótarflaga samanborið við tungurótartöflu	Kinnflaga samanborið við tungurótartöflu	Kinnflaga samanborið við tungurótartöflu
1 × 2 mg/0,5 mg	C _{max}	22%	25%	-	C _{max}	-	-	-
	AUC _{0-síðasta}	-	19%	-	AUC _{0-síðasta}	-	-	-
2 × 2 mg/0,5 mg	C _{max}	-	21%	21%	C _{max}	-	17%	21%
	AUC _{0-síðasta}	-	23%	16%	AUC _{0-síðasta}	-	22%	24%
1 × 8 mg/2 mg	C _{max}	28%	34%	-	C _{max}	41%	54%	-
	AUC _{0-síðasta}	20%	25%	-	AUC _{0-síðasta}	30%	43%	-
1 × 12 mg/3 mg	C _{max}	37%	47%	-	C _{max}	57%	72%	9%
	AUC _{0-síðasta}	21%	29%	-	AUC _{0-síðasta}	45%	57%	-
1 × 8 mg/2 mg plús 2 × 2 mg/0,5 mg	C _{max}	-	27%	13%	C _{max}	17%	38%	19%
	AUC _{0-síðasta}	-	23%	-	AUC _{0-síðasta}	-	30%	19%

Athugasemd 1. „–“ táknar enga breytingu þegar 90% öryggisbil fyrir hlutfall margfeldismeðaltala C_{max} og AUC_{0-síðasta} liggja innan 80% til 125% markanna.

Athugasemd 2. Engar upplýsingar liggja fyrir um flögu í styrkleikanum 4 mg/1 mg; samsetningin er hlutfallslega sambærileg við flögu í styrkleikanum 2 mg/0,5 mg og er í sömu stærð og flaga í styrkleikanum 2 × 2 mg/0,5 mg.

Dreifing

Eftir frásög búprenorfin dreifist lyfið hratt (helmingunartími dreifingar er 2 til 5 klst.).

Búprenorfin er mjög fitusækið sem veldur því að það fer hratt í gegnum blóð-heilaþröskuldinn. Búprenorfin er u.þ.b. 96% próteinbundið, einkum við alfa- og betaglóbúlín.

Umbrot

Búprenorfin umbrotnar að stærstum hluta með N-alkýlsviptingu fyrir tilstilli CYP3A4 í netbólum í lifur. Upprunalega sameindin og helsta alkýlsvipta umbrotsefnið, norbúprenorfin, gangast í kjölfarið undir glúkúroníðtengingu (glucuronidation). Norbúprenorfin binst ópíóíðviðtökum *in vitro*; þó er ekki vitað hvort norbúprenorfin stuðlar að heildaráhrifum búprenorfin/naloxóns.

Brotthvarf

Brotthvarf búprenorfin fylgir veldisfalli í tveimur eða þremur þrepum (bi- or triexponential) og hefur meðaltal lokahelmingunartíma í plasma sem nemur 32 klst. Búprenorfin skilst út í hægðum (~70%) sem glúkúroníðtengd umbrotsefni í galli, afgangurinn (~30%) skilst út með þvagi.

Línulegt/ólínulegt samband

Bæði C_{max} og AUC búprenorfin aukast á línulegan hátt með auknum skammti (á bilinu 4 til 16 mg), þó að aukningin sé ekki í réttu hlutfalli við skammtastærð.

Naloxón

Frásög og dreifing

Eftir gjöf búprenorfíns/naloxóns undir tungu er þéttni naloxóns í plasma lág og lækkar hratt. Meðalhámarksþéttni naloxóns í plasma var of lág til að hægt væri að meta hvort hún væri í réttu hlutfalli við skammta.

Ekki hefur verið sýnt fram á að naloxón hafi áhrif á lyfjahvörf búprenorfíns, og plasmaþéttni búprenorfíns er sambærileg eftir gjöf á búprenorfín tungurótartöflum og búprenorfín/naloxón tungurótarflögum.

Dreifing

Naloxón er u.þ.b. 45% próteinbundið, aðallega við albúmín.

Umbrot

Naloxón umbrottnar í lifur, aðallega með glúkúroníðtengingu, og skilst út með þvagi.

Naloxón gengst undir beina glúkúroníðtengingu yfir í naloxón 3-glúkúroníð, sem og N-alkýlsviptingu og afoxun á 6-oxó hópnum.

Brotthvarf

Naloxón skilst út í þvagi, meðalhelmingunartími brotthvarfs úr plasma er á bilinu 0,9 til 9 klukkustundir.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Engar upplýsingar liggja fyrir um lyfjahvörf hjá öldruðum sjúklingum.

Skert nýrnastarfsemi

Brotthvarf gegnum nýru leikur tiltölulega lítið hlutverk (~30%) í heildarúthreinsun búprenorfíns/naloxóns. Ekki er nauðsynlegt að breyta skammti á grundvelli nýrnastarfsemi, en ráðlagt er að gæta varúðar við skömmtum hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.3).

Skert lifrastarfsemi

Áhrif skertrar lifrastarfsemi á lyfjahvörf búprenorfíns og naloxóns voru metin í rannsókn eftir markaðssetningu.

Í töflu 4 er sett fram samantekt á niðurstöðum klínískrar rannsóknar þar sem lagt var mat á útsetningu búprenorfíns og naloxóns eftir gjöf á 2,0/0,5 mg búprenorfín/naloxón tungurótartöflu hjá heilbrigðum þátttakendum og hjá þátttakendum með mismikla skerðingu á lifrastarfsemi.

Tafla 4. Áhrif skertrar lifrarstarfsemi á lyfjahvarfabreytur búprenorfíns og naloxóns eftir gjöf Suboxone (breytingar í samanburði við heilbrigða þátttakendur)			
Lyfjahvarfabreyta	Væg skerðing á lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur A) (n=9)	Miðlungsmikil skerðing á lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur B) (n=8)	Veruleg skerðing á lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C) (n=8)
Búprenorfín			
C _{max}	1,2-föld aukning	1,1-föld aukning	1,7-föld aukning
AUC _{siðasta}	Svipað og hjá samanburðarhópi	1,6-föld aukning	2,8-föld aukning
Naloxón			
C _{max}	Svipað og hjá samanburðarhópi	2,7-föld aukning	11,3-föld aukning
AUC _{siðasta}	0,2-föld aukning	3,2-föld aukning	14,0-föld aukning

Á heildina litið jókst útsetning fyrir búprenorfíni í plasma um það bil 3-falt hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi á sama tíma og útsetning fyrir naloxóni í plasma jókst 14-falt þegar um verulega skerta lifrarstarfsemi var að ræða.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Eiturhrif samsetningar búprenorfíns og naloxóns hafa verið rannsökuð í bráðaskömmum og endurteknum skömmum (allt að 90 daga hjá rottum) í rannsóknum á eiturhrifum hjá dýrum. Engin samverkandi aukning eiturhrifa hefur komið fram. Aukaverkanir voru byggðar á þekktri lyfjafræðilegri virkni ópíóíðaörva og/eða hemla.

Samsetningin (4:1) búprenorfín hýdróklóríð og naloxón hýdróklóríð hafði ekki stökkbreytandi áhrif í bakteríustökkbreytingaprófi (Ames prófi) og olli hvorki litningabrotum í *in vitro* greiningu á eitilfrumum úr mönnum né í örkjarnaprófum í bláæð hjá rottum.

Rannsóknir á æxlun eftir inntöku búprenorfíns:naloxóns (í hlutföllunum 1:1) bentu til dauða fósturvísa hjá rottum við eitrun hjá móður við alla skammta. Lægsti skammtur sem rannsakaður var 1x margfeldi af útsetningu fyrir búprenorfíni og 5x margfeldi af útsetningu fyrir naloxóni við hæstu meðferðarskammta hjá mönnum reiknaðir út samkvæmt mg/m². Engin eiturhrif á þroska komu í ljós hjá kaninum í skömmum sem höfðu eiturhrif á móður. Ennfremur hefur ekki komið fram vansköpun hjá rottum eða kaninum. Rannsókn skömmu fyrir og eftir fæðingu hefur ekki verið gerð með búprenorfíni/naloxóni, samt sem áður kom í ljós að inntaka búprenorfíns í stórum skömmum á meðgöngu og meðan á mjólkurmyndun stóð leiddi til erfiðrar fæðingar (hugsanlega vegna róandi áhrifa búprenorfíns), hás hlutfalls dauðsfalla hjá nýfæddum afkvæmum og lítilsháttar seinkun í þroska sumra taugaviðbragða (að rétta úr sér og að hrökkva við (startle response) hjá nýfæddum rottum.

Gjöf búprenorfíns/naloxóns í fæðu hjá rottum í skömmum sem voru 500 ppm eða stærri drógu úr frjósemi, sem kom í ljós sem minni tíðni getnaðar hjá kvenkyns rottum. Skammtur í fæðu sem var 100 ppm (útsetning talin um það bil 2,4x fyrir búprenorfín við 24 mg skammt af búprenorfín/naloxóni hjá mönnum byggt á AUC, plasmagildi naloxóns voru undir greiningarmörkum hjá rottum) hafði engar aukaverkanir á frjósemi kvenkyns rottna.

Rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum búprenofríns/naloxóns var gerð á rottum í skömmum sem voru 7 mg/kg/dag, 30 mg/kg/dag og 120 mg/kg/dag og útsetning var metin 3-föld til 75-föld útsetning hjá mönnum miðað við 16 mg skammt undir tungu reiknað út samkvæmt mg/m². Tölfræðilega marktæk aukning á tíðni góðkynja millifrumukirtilæxla í eistum (Leydigs) kom í ljós hjá öllum hópnum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Laktósaeinhýdrat
Mannitól
Maíssterkja
Póvídón K30
Vatnsfrí sítrónusýra
Natríumsítrat
Magnesiumsterat
Asesúlfam kalíum
Náttúrulegt sítrónu- og límónubragð

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð fláts og innihald

7 töflur í þynnupakkningum pappír/ál/nælon/ál/PVC.

28 töflur í þynnupakkningum pappír/ál/nælon/ál/PVC.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublin 2
D02 DK44
Írland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

Suboxone 8 mg/2 mg tungurótartöflur
EU/1/06/359/003
EU/1/06/359/004

Suboxone 16 mg/4 mg tungurótartöflur
EU/1/06/359/005
EU/1/06/359/006

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 26. september 2006
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 16. september 2011

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

1. HEITI LYFS

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

2. INNIHALDSLÝSING

Suboxone 2 mg/0,5 mg tungurótarflaga

Hver flaga inniheldur 2 mg af búprenorfíni (buprenorphine) (sem hýdróklóríð) og 0,5 mg af naloxóni (naloxone) (sem hýdróklóríð tvíhýdrat).

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver flaga inniheldur 5,87 mg af maltitólvökva og 0,01 mg af sólsetursgulu (E110).

Suboxone 4 mg/1 mg tungurótarflaga

Hver flaga inniheldur 4 mg af búprenorfíni (buprenorphine) (sem hýdróklóríð) og 1 mg af naloxóni (naloxone) (sem hýdróklóríð tvíhýdrat).

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver flaga inniheldur 11,74 mg af maltitólvökva og 0,02 mg af sólsetursgulu (E110).

Suboxone 8 mg/2 mg tungurótarflaga

Hver flaga inniheldur 8 mg af búprenorfíni (buprenorphine) (sem hýdróklóríð) og 2 mg af naloxóni (naloxone) (sem hýdróklóríð tvíhýdrat).

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver flaga inniheldur 6,02 mg af maltitólvökva og 0,02 mg af sólsetursgulu (E110).

Suboxone 12 mg/3 mg tungurótarflaga

Hver flaga inniheldur 12 mg af búprenorfíni (buprenorphine) (sem hýdróklóríð) og 3 mg af naloxóni (naloxone) (sem hýdróklóríð tvíhýdrat).

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver flaga inniheldur 9,03 mg af maltitólvökva og 0,02 mg af sólsetursgulu (E110).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Tungurótarflaga

Suboxone 2 mg/0,5 mg tungurótarflaga

2 mg/0,5 mg appelsínugul rétthyrnd flaga í stærðinni 22,0 mm × 12,8 mm, með áprentuðu „N2“ með hvítu bleki.

Suboxone 4 mg/1 mg tungurótarflaga

4 mg/1 mg appelsínugul rétthyrnd flaga í stærðinni 22,0 mm × 25,6 mm, með áprentuðu „N4“ með hvítu bleki.

Suboxone 8 mg/2 mg tungurótarflaga

8 mg/2 mg appelsínugul rétthyrnd flaga í stærðinni 22,0 mm × 12,8 mm, með áprentuðu „N8“ með hvítu bleki.

Suboxone 12 mg/3 mg tungurótarflaga

12 mg/3 mg appelsínugul rétthyrnd flaga í stærðinni 22,0 mm × 19,2 mm, með áprentuðu „N12“ með hvítu bleki.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Uppbótarmeðferð við ópíóíðafíkn, innan ramma læknisfræðilegrar, félagslegrar og sálfræðilegrar meðferðar. Naloxón er til að koma í veg fyrir misnotkun lyfsins í bláæð. Suboxone er ætlað fullorðnum og unglingum eldri en 15 ára sem hafa samþykkt að gangast undir meðferð gegn lyfjafíkn.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferðin verður að vera undir eftirliti læknis með reynslu í meðferð á ópíóíðafíkn/ávanabindingu.

Varúðarráðstafanir sem þarf að gera fyrir innleiðslu

Áður en meðferð er hafin skal hafa í huga hvers konar ópíóíðafíkn er um að ræða (þ.e. lang- eða skammverkandi ópíóíða), tímann sem hefur liðið frá því að ópíóíðar voru síðast notaðir og hversu mikil ópíóíðafíkn sjúklingsins er. Til að forðast framköllun fráhrarfseinkenna skal nota búprenorfín/naloxón eða búprenorfín eitt sér þegar skýr og hlutlæg merki eru þegar til staðar um fráhrarf (sem koma fram t.d. sem skor á vottaða kvarðanum fyrir klínísk fráhrörf frá ópíóíðum, COWS (Clinical Opioid Withdrawal Scale) sem gefa til kynna væg eða miðlungsmikil fráhrörf.

- Sjúklingar sem eru háðir heróíni eða skammverkandi ópíóíðum skulu taka fyrsta skammtinn af búprenorfíni/naloxóni þegar merki um fráhrörf eru komin fram, en þó ekki fyrr en 6 klst. eftir að sjúklingurinn notaði ópíóíða síðast.
- Hjá sjúklingum sem fá metadón skal minnka skammtinn af metadóni í að hámarki 30 mg/dag áður en meðferð er hafin með búprenorfíni/naloxóni. Hafa skal í huga hinn langa helmingunartíma metadóns þegar verið er að hefja meðferð með búprenorfíni/naloxón. Einungis skal taka fyrsta skammtinn af búprenorfíni/naloxóni þegar einkenni um fráhrörf hafa komið fram, en ekki fyrr en 24 klst. eftir að sjúklingurinn notaði síðast metadón. Búprenorfín getur framkallað fráhrarfseinkenni hjá sjúklingum sem eru háðir metadóni.

Skammtar

Upphaf meðferðar (innleiðsla)

Ráðlagður upphafsskammtur hjá fullorðnum og unglingum eldri en 15 ára er 4 mg/1 mg og má endurtaka í allt að hámarksskammti sem er 12 mg/3 mg á degi 1 til að lágmarka óæskileg fráhrarfseinkenni og halda sjúklingnum á meðferðinni.

Þar sem útsetning fyrir naloxóni er nokkuð meiri eftir notkun út í kinn heldur en eftir notkun undir tungu, er mælt með því að íkomuleiðin undir tungu sé notuð við innleiðslu til að lágmarka útsetningu fyrir naloxóni og draga úr hættunni á framkölluðum fráhrarfseinkennum.

Við upphaf meðferðar er mælt með daglegu eftirliti með skömmtun til að tryggja að skammturinn sé settur undir tungu á réttan hátt og til að fylgjast með svörum sjúklingsins við meðferðinni til leiðbeiningar við að stilla skammtinn á skilvirkan hátt í samræmi við klínísk áhrif.

Stöðugleiki skammta og viðhaldsmeðferð

Eftir innleiðslu meðferðar á degi 1 verður gera sjúklinginn stöðugan fljótt með stillingu á viðeigandi viðhaldsskammti til að ná skammti sem heldur sjúklingnum á meðferðinni og bælir fráhrarfseinkenni ópíóíða, og er stilltur eftir endurmati á klínísku og andlegu ástandi sjúklingsins. Staki hámarksdagskammturinn má ekki fara yfir 24 mg af búprenorfíni.

Meðan á viðhaldsmeðferð stendur getur verið nauðsynlegt, með reglulegu millibili, að gera sjúklinginn stöðugan á ný með nýjum viðhaldsskammti til að bregðast við breyttum þörfum sjúklingsins.

Skömmtun sjaldnar en daglega

Þegar sjúklingurinn hefur náð viðunandi stöðugleika má draga úr tíðni skömmtunar Suboxone og gefa lyfið annan hvern dag og gefa dagskammtinn, sem sjúklingurinn var stilltur á, tvöfaldan. Til dæmis,

sjúklingur sem er stöðugur á dagskammtinum 8 mg/2 mg má fá 16 mg/4 mg annan hvern dag og engan skammt dagana á milli. Hjá sumum sjúklingum má draga úr tíðni Suboxone lyfjagjafa þegar viðunandi stöðugleiki er kominn á meðferðina og gefa lyfið þrisvar í viku (t.d. á mánudögum, miðvikudögum og föstudögum). Skammturinn á mánudögum og miðvikudögum á að vera tvöfaldur einstaklingsbundni stillti dagskammturinn, skammturinn á föstudögum þrefaldur einstaklingsbundni stillti dagskammturinn og hina dagana skal ekki gefa neinn skammt. Hins vegar má skammturinn sem gefinn er á einum degi aldrei vera stærri en 24 mg. Ekki er víst að þessi skammtaáætlun sé nægjanleg hjá sjúklingum sem þurfa stilltan dagskammt > 8 mg/dag.

Þegar hætta skal lyfjagjöf

Þegar sjúklingur er kominn í viðunandi stöðugt ástand má minnka skammtinn smám saman í minni viðhaldsskammt, ef sjúklingurinn fellst á það. Í sumum hagstæðum tilvikum má hætta meðferðinni. Þar sem skammtastærðir tungurótartöfla fást í 2 mg/0,5 mg, 4 mg/1 mg og 8 mg/2 mg er hægt að stilla skammt niður á við. Fyrir sjúklinga sem þurfa minni skammt búprenorfíns, er hægt að nota búprenorfín 0,4 mg tungurótartöflur. Eftir að meðferð hefur verið hætt þarf að fylgjast með sjúklingnum vegna hugsanlegrar hættu á bakslagi.

Skipt á milli íkomustaðanna undir tungu og út í kinn

Altæk útsetning búprenorfíns eftir gjöf Suboxone flögu út í kinn og undir tungu er um það bil sú sama (sjá kafla 5.2). Þess vegna geta sjúklingar skipt á milli lyfjagjafar út í kinn og undir tungu án þess að veruleg hætta sé á van- eða ofskömmtun þegar innleiðslunni er lokið.

Skipt á milli búprenorfíns og búprenorfíns/naloxóns

Búprenorfín/naloxón og búprenorfín hafa svipuð klínísk áhrif við notkun undir tungu og eru jafngild, hins vegar þurfa lækningar og sjúklingurinn að samþykka breytinguna áður en skipt er á milli búprenorfíns/naloxóns og búprenorfíns og hafa skal eftirlit með sjúklingnum ef aðlaga þyrfti skammtinn á ný.

Skipt á milli tungurótartöflu og flögu (þar sem við á)

Þegar skipt er á milli Suboxone tungurótartöflu og Suboxone flögu skal hefja skal gjöfina á sama skammti og gefinn var af lyfinu sem áður var gefið. Hins vegar getur verið nauðsynlegt að aðlaga skammta þegar skipt er á milli lyfja. Þar sem hlutfallslegt aðgengi Suboxone flaga er hugsanlega hærra samanborið við Suboxone tungurótartöflur, þarf að fylgjast með sjúklingum sem skipta úr tungurótartöflum yfir í flögur með tilliti til ofskömmtunar. Fylgjast skal með sjúklingum sem skipta úr flögum yfir í tungurótartöflur með tilliti til fráhrarfseinkenna eða annarra vísbendinga um vanskömmtun. Í klínískum rannsóknum var ekki stöðugt sýnt fram á að lyfjahvörf Suboxone flaga væru sambærileg við samsvarandi skammtastyrk Suboxone tungurótartafla, né samsetninga þeirra (sjá kafla 5.2). Ef skipt er milli Suboxone flaga og Suboxone tungurótartafla, skal hafa eftirlit með sjúklingnum ef aðlaga þyrfti skammtinn á ný. Ekki er mælt með því að blanda saman mismunandi lyfjaformum eða taka á víxl flögur og tungurótartöflur.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki hefur verið sýnt fram á verkun og öryggi búprenorfíns/naloxóns hjá öldruðum sjúklingum eldri en 65 ára. Ekki er hægt að mæla með neinni skammtastærð.

Skert lifrarstarfsemi

Þar sem lyfjahvörf búprenorfíns/naloxóns geta verið breytt hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi, þarf að byrja með minni skammt og stilla skammtinn varlega hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi. Búprenorfín/naloxón má ekki nota hjá sjúklingum með verulega skerðingu á lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3 og 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er nauðsynlegt að breyta skammti búprenorfíns/naloxóns hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Gæta skal varúðar við skömmtun hjá sjúklingum með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín.) (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun búprenorfin/naloxóns hjá börnum yngri en 15 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Eingöngu til notkunar undir tungu og/eða til notkunar út í kinn.

Við innleiðslu skal gefa búprenorfin/naloxón undir tungu. Til viðhaldsmeðferðar má gefa Suboxone flögu út í kinn og/eða undir tungu.

Ekki má gleypa flöguna. Setja skal flöguna undir tunguna eða út í aðra hvora kinnina þangað til hún hefur leyst upp að fullu. Mælt er með því að sjúklingar bleyti munninn lítillega fyrir skömmtun. Sjúklingar eiga ekki að kyngja eða neyta fæðu eða drykkjar fyrr en flagan hefur leyst upp að fullu. Ekki má færa flöguna eftir að henni hefur verið komið fyrir og sýna þarf sjúklingnum rétta tækni við lyfjagjöf.

Við gjöf út í kinn á að setja eina flögu út í hægri eða vinstri kinn. Ef önnur flaga er nauðsynleg til að ná ávísuðum skammti, á að setja þá flögu út í kinnina á gagnstæðri hlið. Halda skal flögunni úti í kinninni þar til hún hefur leyst upp að fullu. Ef þriðja flagan er nauðsynleg til að ná ávísuðum skammti, á að setja hana út í hægri eða vinstri kinn eftir að hinar tvær flögurnar hafa leyst upp.

Til gjafar undir tungu á að setja eina flögu undir tunguna. Ef önnur flaga er nauðsynleg til að ná ávísuðum skammti, á að setja þá flögu undir tunguna á gagnstæðri hlið. Halda skal flögunni undir tungunni þar til hún hefur leyst upp að fullu. Ef þriðja flagan er nauðsynleg til að ná ávísuðum skammti, á að setja hana undir tunguna eftir að hinar tvær flögurnar hafa leyst upp.

Dagskammtur getur verið samsettur úr mörgum Suboxone flögum með mismunandi styrkleika. Taka má allan skammtinn á sama tíma eða skipta honum niður í tvo skammta. Setja skal seinni skammtinn undir tungu og/eða út í kinn strax þegar fyrri skammturinn hefur leyst upp.

Ekki skal gefa fleiri en tvær flögur á sama tíma. Tryggja skal að flögurnar skarist ekki.

Flagan er ekki hönnuð þannig að hægt sé að deila henni eða skipta niður í smærri skammta.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1
- Veruleg öndunarbílun
- Veruleg skerðing á lifrarstarfsemi
- Bráð áfengissýki eða drykkjuóræði
- Samhliða gjöf ópíóíðablokka (naltrexóns, nalmefens) til að meðhöndla áfengis- eða ópíóíðafíkn

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Misnotkun, ofnotkun og ólögleg notkun

Hægt er að misnota eða ofnota búprenorfin á svipaðan hátt og aðra ópíóíða, löglega eða ólöglega. Hættur vegna misnotkunar og ofnotkunar eru meðal annars ofskömmtun, dreifing veirusýkinga sem berast með blóði eða staðbundnar og altækar sýkingar, öndunarbæling og lifrarskaði. Misnotkun á búprenorfini af hálfu einhvers annars en viðkomandi sjúklings skapar aukna hættu á því að aðrir lyfjaháðir einstaklingar noti búprenorfin sem helsta misnotkunarlyfið sitt, og slíkt getur gerst ef viðkomandi sjúklingur dreifir lyfinu beint til ólöglegrar notkunar eða ef ekki er tryggt að lyfið sé geymt á öruggum stað til varnar gegn þjófnaði.

Ófullnægjandi meðferð með búprenorfini/naloxóni gæti ýtt undir misnotkun hjá sjúklingnum sem gæti leitt til ofskömmtnar eða þess að hann hætti meðferðinni. Sjúklingur sem fær of lágan skammt af búprenorfini/naloxóni gæti haldið áfram að bregðast við óstjórnanlegum fráhvarfseinkennum með því að taka sjálfur inn ópíóíða, áfengi eða önnur róandi eða svæfandi lyf, svo sem benzódíazepín.

Til að draga úr hættunni á misnotkun, ofnotkun og ólöglegri notkun skulu læknar grípa til viðeigandi ráðstafana við ávísun og dreifingu á búprenorfini, eins og að forðast að ávísar fjölnota lyfseðlum snemma í meðferðarferlinu og að fylgjast með sjúklingnum með eftirfylgniheimsóknum með klínísku eftirliti sem mætir þörfum sjúklingsins.

Sameiningu búprenorfins og naloxóns í Suboxone er ætlað að hindra misnotkun og ofnotkun á búprenorfini. Misnotkun Suboxone í bláæð eða í nef er ekki talin vera eins líkleg og misnotkun á búprenorfini einu sér, þar sem naloxónið í lyfinu getur komið af stað fráhvörfum hjá einstaklingum sem eru háðir heróíni, metadóni eða öðrum ópíóíðum.

Svefntengdar öndunartruflanir

Ópíóíðar geta valdið svefntengdum öndunartruflunum, þ.m.t. miðlægum kæfisvefni (central sleep apnoea, CSA) og svefntengdum súrefnisskort. Notkun ópíóíða eykur hættuna á miðlægum kæfisvefni á skammtaháðan hátt. Íhuga skal að minnka heildarskammt ópíóíða hjá sjúklingum með miðlægan kæfisvefn.

Öndunarbæling

Tilkynnt hefur verið um nokkur dauðsföll vegna öndunarbælingar, einkum þegar búprenorfin var notað í samsettri meðferð með benzódíazepínum (sjá kafla 4.5) eða þegar búprenorfin var ekki notað samkvæmt fyrirmælum. Einnig hefur verið tilkynnt um dauðsföll sem orðið hafa í tengslum við samhliða lyfjagjöf búprenorfins og annarra róandi lyfja, svo sem áfengis og annarra ópíóíða. Búprenorfin getur hugsanlega valdið banvænni öndunarbælingu hjá einstaklingum sem ekki eru háðir ópíóíðum og hafa ekki myndað þol gegn áhrifum ópíóíða.

Nota skal lyfið með varúð hjá sjúklingum með astma eða öndunarbílun (t.d. langvinna lungnateppu, lungnahjartastækkun (cor pulmonale), skert lungnarými, súrefnisskort, koltvísýringshækkun, viðvarandi öndunarbælingu eða herðakistil/hryggskekkju (sveigju á hrygg sem getur hugsanlega valdið mæði)).

Búprenorfin/naloxón getur valdið verulegri, hugsanlega banvænni öndunarbælingu hjá börnum og einstaklingum sem ekki eru haldnir fíkn, sem taka það inn fyrir slysi eða af ásetningi. Ítreka skal við sjúklinga að geyma skammtapokann á öruggum stað, að opna aldrei skammtapokann fyrirfram, að geyma hann þar sem börn eða aðrir einstaklingar á heimilinu ná ekki til og að taka ekki lyfið þegar börn sjá til. Hafa skal tafarlaust samband við neyðarmóttöku ef lyfið er tekið inn af slysi eða grunur leikur á um inntöku.

Bælandi áhrif á miðtaugakerfi

Búprenorfin/naloxón getur valdið svefnhöfða, einkum ef það er tekið samhliða áfengi eða lyfjum sem hafa bælandi áhrif á miðtaugakerfið (eins og benzódíazepíni, sefandi lyfjum, róandi lyfjum og svefnlyfjum) (sjá kafla 4.5 og 4.7).

Hætta af samhliða notkun róandi lyfja svo sem bensódíazepína eða skyldra lyfja

Samhliða notkun búprenorfins/naloxóns og róandi lyfja eins og benzódíazepína eða skyldra lyfja getur valdið róun, öndunarbælingu, dái og dauða. Vegna þessarar áhættu skal takmarka samhliða ávísun þessara róandi lyfja fyrir sjúklinga sem hafa engin önnur meðferðarúrræði. Ef ákvörðun er tekin um að ávísar búprenorfini/naloxóni samhliða róandi lyfjum, þarf að nota lægsta virkan skammt af róandi lyfjunum og meðferðin þarf að vera eins stutt og mögulegt er. Fylgjast skal náið með sjúklingum með tilliti til einkenna um öndunarbælingu og róandi áhrif. Eindregið er mælt með því með því sjúklingar

og umönnunaraðilar þeirra séu upplýstir um að þeir þurfi að vera meðvitaðir um þessi einkenni (sjá kafla 4.5).

Serótínínheilkenni

Samhliðagjöf Suboxone og annarra serótónínvirkra lyfja svo sem MAO-hemla, sértækra serótónín-endurupptökuhemla (SSRIs), serótónín-noradrenalín-endurupptökuhemla (SNRIs) eða þríhringlaga þunglyndislyfja getur leitt til serótónínheilkennis, sem getur verið lífshættulegt ástand (sjá kafla 4.5).

Ef samhliðameðferð með öðrum serótónínvirkum lyfjum er klínískt réttmæt er ráðlegt að fylgjast náið með sjúklingi, sérstaklega í upphafi meðferðar og við skammtaaukningu.

Einkenni serótónínheilkennis geta falið í sér breytingar á andlegu ástandi, óstöðugleika í ósjálfráða taugakerfinu, óeðlileg tauga- og vöðvaviðbrögð, og/eða einkenni frá meltingarfærum.

Íhuga skal skammtaminnkun eða að stöðva meðferð ef grunur er um serótónínheilkenni, allt eftir alvarleika einkennanna.

Fíkn

Búprenorfin er hlutaörvi á μ (mu)-ópióíðavíðtakann og langvinn lyfjagjöf veldur því að viðkomandi verður háður þessari tegund ópióíða. Dýrarannsóknir og klínísk reynsla hafa sýnt að búprenorfin geti valdið fíkn, en af lægra stigi en hreinn örvi t.d. morfín.

Ekki er mælt með því að meðferð sé stöðvuð skyndilega þar sem að það getur valdið fráhvarfsheilkenni, hugsanlega síðkomnu.

Lifrabólga og tilvik er tengjast lifur

Tilkynnt hefur verið um bráðan lifarskaða hjá fíklum sem eru háðir ópióíðum, bæði í klínískum rannsóknum og tilkynningum um aukaverkanir eftir markaðssetningu. Um er að ræða óeðlileg gildi sem eru allt frá tímabundinni einkennalausri hækkun á lifrartransamínösum til lifrabilunar, lifrardreps, lifrar- og nýrnaheilkennis, lifrarheilakvilla og dauða. Í mörgum tilvikum getur undirliggjandi skert starfsemi hvatbera (arfgengur sjúkdómur, óeðlileg gildi lifrarensíma, sýking af völdum lifrabólguveiru B eða lifrabólguveiru C, misnotkun áfengis, lystarstol, samhliða notkun annars lyfs sem getur haft eiturrhif á lifur) og viðvarandi notkun lyfja í bláæð valdið eða stuðlað að þessum áhrifum. Þessa undirliggjandi þætti þarf að hafa í huga áður en búprenorfin/naloxóni er ávísað og meðan á meðferð stendur. Þegar grunur leikur á áhrifum á lifur þarf að gera frekara mat á líffræðilegum þáttum og kanna uppruna. Það fer eftir niðurstöðunum hvort nauðsynlegt reynist að hætta notkun lyfsins með varúð til þess að koma í veg fyrir fráhvarfseinkenni og til að koma í veg fyrir að sjúklingur fari aftur að nota ólögleg lyf. Ef meðferð er haldið áfram þarf að fylgjast náið með lifrarstarfsemi.

Framköllun fráhvarfsheilkennis af völdum ópióíða

Þegar verið er að hefja meðferð með búprenorfin/naloxóni, verður lækinn að vera meðvitaður um að búprenorfin er hlutaörvi sem getur komið af stað fráhvarfi hjá sjúklingum sem eru háðir ópióíðum, einkum ef lyfið er gefið innan 6 klst. frá síðustu notkun heróíns eða annarra skammverkandi ópióíða, eða ef lyfið er gefið innan 24 klst. eftir síðasta skammt af metadóni. Fylgjast skal náið með sjúklingum þegar verið er að skipta frá búprenorfini eða metadóni yfir í búprenorfin/naloxón þar sem tilkynnt hefur verið um fráhvarfseinkenni. Til að forðast að setja af stað fráhvarf, skal innleiðsla með búprenorfini/naloxóni hefjast þegar hlutlæg merki um fráhvörf eru þegar komin fram (sjá kafla 4.2).

Fráhvarfseinkenni geta einnig tengst því að verið sé að gefa of lágan lyfjaskammt.

Skert lifrarstarfsemi

Áhrif skertrar lifrarstarfsemi á lyfjahvörf búprenorfins og naloxóns voru metin í rannsókn eftir markaðssetningu. Búprenorfin og naloxón umbrotna mikið í lifrinni og plasmabættni bæði búprenorfins og naloxóns reyndist vera meiri hjá sjúklingum með miðlungsmikla og verulega

skerðingu á lifrarstarfsemi samanborið við heilbrigða þátttakendur. Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til einkenna um framkölluð fráhvarfseinkenni ópíóíða, eiturveirkanir eða ofskömmtun af völdum hækkaðra gilda naloxóns og/eða búprenorfíns.

Áður en meðferð hefst er mælt með að gera lifrarpróf og kanna ástand lifrar með tilliti til lifrabólgu af völdum veirusýkinga. Hjá sjúklingum með lifrabólgu af völdum veirusýkingar, sem eru á samhliða lyfjameðferð (sjá kafla 4.5) og/eða eru með undirliggjandi truflun á lifrarstarfsemi, er meiri hættu á lifrarskaða. Ráðlagt er að fylgjast reglulega með lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4).

Nota skal búprenorfín/naloxón með varúð hjá sjúklingum með miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3 og 5.2). Ekki má nota búprenorfín/naloxón hjá sjúklingum með verulega skerðingu á lifrarstarfsemi.

Skert nýrnastarfsemi

Brotthvarf lyfsins um nýru getur tekið lengri tíma þar sem 30% af gefnum lyfjaskammti hreinsast út úr líkamanum gegnum nýrun. Umbrotsefni búprenorfíns safnast upp í sjúklingum með nýrnabilun. Mælt er með því að varúðar sé gætt við skömmtun hjá sjúklingum með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi (úthreinsun kreatíníns < 30 ml/mín.) (sjá kafla 4.2 og 5.2).

CYP3A4 hemlar

Lyf sem hamla ensíminu CYP3A4 geta aukið þéttni búprenorfíns. Hugsanlega þarf að minnka skammt búprenorfíns/naloxóns. Stilla þarf varlega skammt búprenorfíns/naloxóns hjá sjúklingum sem fá CYP3A4 hemla, þar sem minni skammtur getur nægt þessum sjúklingum (sjá kafla 4.5).

Aukaverkanir tengdar lyfjaflokknum

Ópíóíðar geta valdið réttstöðuprýstingsfalli hjá gangfærum sjúklingum.

Ópíóíðar geta valdið auknum þrýstingi í heila- og mænuvökva sem getur valdið flogum, því skal nota ópíóíða með varúð hjá sjúklingum með höfuðáverka, skemmdir innan höfuðkúpu eða við aðrar aðstæður þar sem þrýstingur í heila- og mænuvökva getur aukist sem og hjá sjúklingum með sögu um flog.

Gæta skal varúðar við notkun ópíóíða hjá sjúklingum með lágþrýsting, stækkaðan blöðruhálskirtil eða þrengsli í þvagrás.

Þröng sjáöldur af völdum ópíóíða, breytingar á meðvitundarstigi eða breytingar á sársaukaskynjun sem einkenni sjúkdóms, geta haft áhrif á mat á sjúklingi eða dulið greiningu eða klínísku framvindu samhliða sjúkdóms.

Gæta skal varúðar við notkun ópíóíða hjá sjúklingum með spiklopa, skjaldvakabrest eða skerta starfsemi í nýrnahettuberki (t.d. Addisons sjúkdóm).

Sýnt hefur verið fram á að ópíóíðar hækka þrýsting innan gallganga og nota skal þá með varúð hjá sjúklingum með vanvirkni í gallvegi.

Nota skal ópíóíða með varúð hjá öldruðum eða lasburða sjúklingum.

Samhliða notkun mónóamínóoxidasahemla (MAO-hemla) getur aukið áhrif ópíóíða, samkvæmt reynslu af morfíni (sjá kafla 4.5).

Hjálparefni

Lyfið inniheldur maltítólvökva. Sjúklingar með arfgengt frúktósaóþol, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Lyfið inniheldur sólsetursgult (E110). Sólsetursgult getur valdið ofnæmisviðbrögðum. Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri flögu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Börn

Notkun hjá unglingum (15 til < 18 ára)

Vegna skorts á upplýsingum hjá unglingum (15 til < 18 ára) skal hafa nánara eftirlit með sjúklingum í þessum aldurshópi meðan á meðferð standur.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Búprenorfín/naloxón skal ekki nota samhliða:

- Áfengum drykkjum eða lyfjum sem innihalda áfengi, þar sem áfengi eykur róandi áhrif búprenorfíns (sjá kafla 4.7).

Búprenorfín/naloxón skal nota með varúð þegar það er gefið samhliða:

- Róandi lyfjum eins og benzódíazepínunum eða skyldum lyfjum
Samhliða notkun ópíóíða með róandi lyfjum eins og benzódíazepínunum eða skyldum lyfjum eykur hættuna á róandi áhrifum, öndunarbælingu, dái og dauða vegna aukinna bælandi áhrifa á miðtaugakerfið. Takmarka skal skammt og notkunarlengd róandi lyfja sem notuð eru samhliða (sjá kafla 4.4). Vara skal sjúklinga við því að það er afskaplega hættulegt að taka sjálf/ur inn benzódíazepín án ávísunar á meðan verið er að taka lyfið, og einnig skal vara sjúklinga við því að nota benzódíazepín samhliða þessu lyfi nema samkvæmt leiðbeiningum frá lækni (sjá kafla 4.4).
- Samhliða notkun Suboxone og gabapentínóíða (gabapentíns og pregabalíns) getur leitt til öndunarbælingar, lágs blóðþrýstings, djúprar slævingar, dás eða dauða (sjá kafla 4.4).
- Öðrum lyfjum sem hafa bælandi áhrif á miðtaugakerfið, öðrum ópíóíðaafleiðum (t.d. metadóni, verkjalyfjum og hóstastillandi lyfjum), tilteknum þunglyndislyfjum, róandi H1-viðtakablokkum, barbitúrötum, kvíðastillandi lyfjum öðrum en benzódíazepínunum, sefandi lyfjum, klónidíni og skyldum efnum: þessar lyfjasamsetningar auka bælingu miðtaugakerfisins. Minnkuð árvekni getur gert akstur eða notkun véla hættulega.
- Einnig getur verið erfitt að ná fram nægilegri verkjastillingu við gjöf á hreinum ópíóíðaörva hjá sjúklingum sem fá búprenorfín/naloxón. Þar af leiðandi er til staðar möguleiki á ofskömmtnun af völdum hreins örva, einkum þegar reynt er að yfirvinna hlutaörvandi áhrif búprenorfíns eða þegar plasmabættni búprenorfíns fer lækandi.
- Serótónínvirkum lyfjum svo sem MAO-hemlum, sértækum serótónín-endurupptökuhemlum (SSRIs), serótónín-noradrenalín-endurupptökuhemlum (SNRIs) eða þríhringlaga þunglyndislyfjum vegna aukinnar hættu á serótónínheilkenni, sem getur verið lífshættulegt ástand (sjá kafla 4.4).
- Naltrexón og nalmefen eru ópíóíðahemlar sem geta hindrað lyfjafræðileg áhrif búprenorfíns. Samhliða gjöf með búprenorfíni/naloxóni er frábending vegna milliverkana sem geta verið hættulegar og geta valdið skyndilegum, langvarandi og öflugum fráhvarfseinkennum ópíóíða (sjá kafla 4.3).
- CYP3A4 hemlar: í rannsóknum á milliverkunum búprenorfíns og ketókónazóls (öflugur CYP3A4 hemill) kom fram aukning á C_{max} um u.þ.b 50% og AUC um u.þ.b 70% fyrir búprenorfín og í minna mæli fyrir norbúprenorfín. Fylgjast skal náið með sjúklingum sem fá Suboxone og hugsanlega þarf að minnka skammtinn ef það er notað samhliða öflugum CYP3A4 hemlum (t.d. próteasahemlum eins og ritónavíri, nelfínávíri eða indínávíri, azól sveppalyfjum eins og ketókónazóli og ítrakónazóli eða makrólíðasýklalyfjum).

- CYP3A4 örvar: Samhliða notkun á CYP3A4 örvum og búprenorfíni getur minnkað plasmabéttni búprenorfíns og hugsanlega leitt til ófullnægjandi meðferðar með búprenorfíni við ópióíðafíkn. Ráðlagt er að fylgjast náið með sjúklingum sem fá búprenorfín/naloxón ef örvar (t.d. fenóbarbital, karbamazepín, fenýtóín, rifampisín) eru gefnir samhliða. Hugsanlega þarf að aðlaga skammtinn af búprenorfíni eða CYP3A4 örvanum til samræmis.
- Samhliða notkun mónóamínóoxidasahemla (MAO-hemla) getur valdið auknum áhrifum af ópióíðum, samkvæmt reynslu af morfíni.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun búprenorfíns/naloxóns hjá þunguðum konum. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt.

Við lok meðgöngu getur búprenorfín framkallað öndunarbælingu hjá nýfæddu barni, jafnvel þótt lyfið hafi einungis verið gefið í skamman tíma. Langtíma lyfjagjöf með búprenorfíni á síðustu þremur mánuðum meðgöngu getur framkallað fráhrarfsheilkenni hjá nýburum (t.d. ofstælingu, nýburaskjálfta, nýburaæsing, vöðvakippi eða krampa). Heilkennið kemur yfirleitt fram nokkrum klukkustundum til nokkrum dögum eftir fæðingu.

Vegna hins langa helmingunartíma búprenorfíns skal íhuga nýburaeftirlit í nokkra daga við lok meðgöngu til að koma í veg fyrir hættu á öndunarbælingu eða fráhrarfsheilkenni hjá nýburum.

Að auki á lækni að meta notkun búprenorfíns/naloxóns á meðgöngu. Eingöngu má nota búprenorfín/naloxón á meðgöngu ef hugsanlegur ávinningur vegur þyngra en hugsanleg áhætta fyrir fóstrið.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort naloxón skilst út í brjóstamjólk. Búprenorfín og umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólk. Komið hefur í ljós að búprenorfín kemur í veg fyrir mjólkurmyndun hjá rottum. Þess vegna skal stöðva brjóstagjöf meðan á meðferð með Suboxone stendur.

Frjósemi

Dýrarannsóknir hafa sýnt skerta frjósemi kvendýra við háa skammta (altæk útsetning > 2,4 sinnum útsetning hjá mönnum við ráðlagðan hámarksskammt sem er 24 mg af búprenorfíni á grundvelli AUC, sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Búprenorfín/naloxón hefur lítil eða væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla þegar lyfið er gefið sjúklingum sem eru háðir ópióíðum. Lyfið getur valdið syfju, sundli eða skertri dómgreind, einkum við innleiðslu meðferðar og aðlögun skammtastærða. Ef lyfið er tekið samhliða áfengi eða lyfjum sem hafa bælandi áhrif á miðtaugakerfið er líklegt að áhrifin verði mun meiri (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Vara skal sjúklinga við að aka eða nota hættulegar vélar ef ske kynni að búprenorfín/naloxón hafi áhrif á hæfni þeirra til að taka þátt í slíkri starfsemi.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um í tengslum við meðferð meðan á klínísku

lykilrannsóknunum stóð voru hægðatregða og einkenni sem almennt tengjast fráhvarfi lyfja (þ.e. svefnleysi, höfuðverkur, ógleði, ofsvitnun og verkur). Sumar tilkynningar um flog, uppköst, niðurgang og hækkuð lifrarpróf voru taldar alvarlegar.

Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um í tengslum við gjöf búprenoríns/naloxóns undir tungu eða út í kinn voru snertiskynsminnkun í munni og slímhúðarroði í munni, í sömu röð. Aðrar meðferðartengdar aukaverkanir sem fleiri en einn sjúklingur tilkynnti um voru hægðatregða, tungusviði og uppköst.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem tilkynnt var um við eftirlit eftir markaðssetningu eru einnig taldar með.

Tíðni hugsanlegra aukaverkana sem taldar eru upp hér að neðan er skilgreind með eftirfarandi hætti: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 1: Aukaverkanir er tengjast meðferð sem tilkynnt var um í klínískum rannsóknum og við eftirlit eftir markaðssetningu á búprenorfini/naloxóni

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
<i>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</i>		Inflúensa Sýking Kokbólga Nefkvef	Þvagfærasýking Sýking í leggöngum	
<i>Blóð og eitlar</i>			Blóðleysi Hvítfrumnaþjölgun Hvítfrumnaþæð Eitlastækkun Blóðflagnaþæð	
<i>Ónæmiskerfi</i>			Ofnæmi	Bráðafnæmislost
<i>Efnaskipti og næring</i>			Minnkuð matarlyst Blóðsykurshækkun Blóðfituhækkun Blóðsykurslækkun	
<i>Geðræn vandamál</i>	Svefnleysi	Kvíði Þunglyndi Minnkuð kynhvöt Taugaóstyrkur Óeðlilegar hugsanir	Óeðlilegir draumar Æsingur Sinnuleysi Sjálfsvarf (depersonalisation) Lyfjafíkn Sælutilfinning Óvild	Ofskynjanir
<i>Taugakerfi</i>	Höfuðverkur	Mígreni Sundl Ofstæling Náladofi Svefnhöfði	Minnistap Athyglisruflun Ofhreyfni Flog Taltruflanir Skjálfti	Lifrarheilakvilli Yfirlið
<i>Augu</i>		Sjóndepra Sjúkdómur í tárakirtlum	Tárubólga Ljósopsþrenging Þokusýn	
<i>Eyru og vöfundarhús</i>				Svimi
<i>Hjarta</i>			Hjartaöng	

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
			Hægsláttur Hjartadrep Hjartsláttarónot Hraðsláttur	
<i>Æðar</i>		Háþrýstingur Æðavíkkun	Lágþrýstingur	Réttstöðu- lágþrýstingur
<i>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</i>		Hósti	Astmi Mæði Geispi	Berkjukrampi Öndunarbæling
<i>Meltingarfæri</i>	Hægðatregða Ógleði	Kviðverkur Niðurgangur Meltingartruflanir Vindgangur Roði í slímhúð í munni Uppköst	Snertiskyns minnkun í munni Tungusviði Sár í munni Bjúgur í munni Verkur í munni Náladofi í munni Mislitun á tungu	Tungubólga Munnbólga Tannskemmdir
<i>Lifur og gall</i>		Óeðlileg lifrarstarfsemi		Lifrabólga Bráð lifrabólga Gula Lifrardrep Lifrar- og nýrnaheilkenni
<i>Húð og undirhúð</i>	Ofsvitnun	Kláði Útbrot Ofsakláði	Gelgjubólur Hártap Sinnflagnings- bólga Húðþurrkur Hnúðar í húð	Ofnæmisbjúgur
<i>Stoðkerfi og bandvefur</i>		Bakverkur Liðverkur Vöðvakrampar Vöðvaverkir	Liðbólga	
<i>Nýru og þvægfæri</i>		Óeðlileg þvæglát	Albúmin í þvagi Þvæglátstregða Blóð í þvagi Nýrnasteinar Þvægteppa	
<i>Æxlunarfæri og brjóst</i>		Ristruflun	Tíðateppa Óeðlilegt sáðlát Asatíðir Millitíðablæðingar	
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á iðkomustað</i>	Lyfjafráhrarfs- heilkenni	Þróttleysi Brjóstverkur Kuldahrollur Sóttthiti Lasleiki Verkur Bjúgur í útlimum	Ofkæling	Lyfjafráhrarfs- heilkenni hjá nýburum
<i>Rannsóknaniðurstöður</i>		Óeðlileg lifrarpróf Þyngdartap	Hækkað kreatínín í blóði	Hækkaðir transamínasar

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
<i>Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar</i>		Áverkar	Hitaslag Eitrun (víma)	

Lýsing á völdum aukaverkunar

Þegar um er að ræða tilvik lyfjamisnotkunar í æð hafa sumar aukaverkanir verið tengdar við framkvæmd misnotkunarinnar frekar en við lyfið sjálft en þar á meðal eru staðbundin viðbrögð, stundum með ígerðum (graftarkýli, húðbeðsbólga), og tilvik af mögulega alvarlegri bráðri lifrabólgu og öðrum sýkingum eins og lungnabólgu og hjartabælsbólgu hafa verið tilkynnt (sjá kafla 4.4).

Hjá sjúklingum með mikla lyfjafíkn getur upphafleg lyfjagjöf með búprenorfíni framkallað fráhrarfsheilkenni svipað því og tengist naloxóni (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtn

Einkenni

Helsta einkennið sem kallar á inngríp er öndunarbæling sem er afleiðing af bælingu miðtaugakerfisins í tilviki ofskömmtnar, vegna þess að hún getur leitt til öndunarstopps og dauða. Merki um ofskömmtn geta líka verið svefnhöfði, sjóndepurð, þröng sjáöldur, lágþrýstingur, ógleði, uppköst og/eða taltruflanir.

Meðhöndlun

Grípa skal til almennra stuðningsaðgerða, þ.m.t. náins eftirlits með öndun og hjartastarfsemi hjá sjúklingi. Meðhöndla skal öndunarbælingu samkvæmt einkennum og beita skal stöðluðum gjörgæsluráðstöfunum. Halda þarf öndunarvegi opnum og veita öndunarstuðning eða meðferð í öndunarbólgu. Flytja skal sjúklinginn í umhverfi þar sem fullkominn endurlífgunarbúnaður er tiltækur.

Ef sjúklingur kastar upp verður að gæta þess að ásvelging uppsölunnar eigi sér ekki stað.

Notkun ópíóíðablokka (þ.e. naloxóns) er ráðlögð, þátt fyrir þau takmörkuðu áhrif sem slíkt getur haft til að létta á öndunareinkennum af völdum búprenorfíns samanborið við áhrif þess á ópíóíða með hrein örvunaráhrif.

Ef naloxón er notað, skal taka tillit til langrar verkunar búprenorfíns við ákvörðun á lengd meðferðar og lækisfræðilegu eftirliti við að snúa við áhrifum ofskömmtnar. Úthreinsun naloxóns er hraðari en búprenorfíns, sem getur haft í för með sér endurkomu á áður meðhöndluðum einkennum um ofskömmtn búprenorfíns, þannig að áframhaldandi innrennsli getur verið nauðsynlegt. Ef innrennsli er ekki mögulegt, geta endurteknir skammtar með naloxóni verið nauðsynlegir. Áframhaldandi innrennslishraði í bláæð skal aðlagður að svörun sjúklings.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur lyf með verkun á taugakerfið, lyf gegn ópíóíðfíkn, ATC-flokkur: N07BC51.

Verkunarháttur

Búprenorfín er ópíóíði sem er hlutaörvi/blokki sem binst μ og κ (kappa) ópíóíðaviðtökum í heila. Virkni þess í viðhaldsmeðferð vegna ópíóíða má rekja til hægrar, afturkræfrar virkni þess á μ -viðtakana, sem getur hugsanlega dregið úr lyfjafíkn sjúklingsins þegar til lengri tíma er litið.

Þakáhrif ópíóíðaörva komu í ljós í klínískum lyfjafræðirannsóknum hjá einstaklingum með ópíóíðafíkn.

Naloxón er blokki á μ -ópíóíðaviðtaka. Þegar naloxón er gefið sjúklingum með ópíóíðafráhvörf til inntöku eða undir tungu í venjulegum skömmtum, hefur það lítil sem engin lyfjafræðileg áhrif vegna þess að það umbrotnar nær fullkomlega í fyrstu umferð um lifur. Hins vegar, þegar lyfið er gefið ópíóíðaháðum einstaklingum í bláæð koma greinileg ópíóíðablokkandi áhrif og fráhræfseinkenni í ljós vegna naloxóns sem er í Suboxone, en það hefur fælandi áhrif á misnotkun með notkun í bláæð.

Verkun og öryggi

Upplýsingar um verkun og öryggi búprenorfíns/naloxóns eru fyrst og fremst fengnar úr eins árs klínískri rannsókn, sem er fjögurra vikna slembiröðuð tvíblind samanburðarrannsókn á búprenorfíni/naloxóni, búprenorfíni og lyfleysu fylgt eftir með 48 vikna öryggisrannsókn á búprenorfíni/naloxóni. Í þessari rannsókn fengu 326 sjúklingar sem voru háðir heróíni ýmist 16 mg af búprenorfíni/naloxóni á dag, 16 mg af búprenorfíni á dag eða lyfleysu, samkvæmt slembiröðun. Hjá sjúklingum sem fengu aðra hvora virku meðferðina samkvæmt slembiröðun, hófst lyfjagjöf með 8 mg af búprenorfíni á degi 1 og á degi 2 voru gefin 16 mg (tvær 8 mg töflur) af búprenorfíni. Á degi 3 fengu þeir sem áttu samkvæmt slembiröðun að fá meðferð með búprenorfíni/naloxóni samsettu töfluna. Þátttakendur komu daglega í skoðun (frá mánudegi til föstudags) til að fá skammt og til þess að meta verkun lyfsins. Yfir helgar voru sjúklingarnir sendir með skammta heim. Aðalsamanburður rannsóknarinnar fólst í að meta verkun búprenorfíns og búprenorfíns/naloxóns hvors um sig samanborið við lyfleysu. Tekin voru þvagsýni þrisvar í viku og var hundradshlutfall þvagsýna sem voru neikvæði fyrir öðrum ópíóíðum en notaðir voru í rannsókninni, tölfræðilega herra fyrir bæði búprenorfín/naloxón samanborið við lyfleysu ($p < 0,0001$) og búprenorfín samanborið við lyfleysu ($p < 0,0001$).

Í tvíblindri rannsókn með tveimur lyfleysum (double-dummy) hjá samhliða hópum þar sem búprenorfín etanóllaussn var borin saman við hreinan örva sem virkt samanburðarlyf, var 162 sjúklingum slembiraðað til að fá búprenorfín etanóllaussn undir tungu í styrkleikanum 8 mg/dag (skammtur sem samsvarar nokkurn veginn 12 mg/dag af búprenorfíni/naloxóni), eða tvo tiltölulega litla skammta af virku samanburðarlyfi, þar sem annar var nógu lítill til að þjóna sem staðgengill lyfleysu, í 3 til 10 daga innleiðslufasa, 16 vikna viðhaldsfasa og 7 vikna afeitrunarfasa. Búprenorfín var stillt að viðhaldsskammti á degi 3, virkir samanburðarskammtar voru stilltir hægar. Búprenorfín hafði meiri áhrif en litli samanburðarskammturinn við að halda heróínfíklum í meðferðinni og draga úr notkun þeirra á ópíóíðum meðan á meðferðinni stóð, byggt á meðferðartregðu og hundradshlutfalli þvagsýna sem tekin voru þrisvar í viku og voru neikvæð fyrir ópíóíðum sem ekki voru hluti af rannsókninni. Árangur af 8 mg af búprenorfíni á dag var svipaður og af meðalstóra virka samanburðarskammtinum, en ekki var sýnt fram á jafngildi.

Í fjölsetra slembiraðaðri samanburðarrannsókn, fengu 92 sjúklingar annað hvort Suboxone flögur eða Suboxone tungurótartöflur eftir 7 daga undirbúningstímabil með Suboxone tungurótartöflum. Það tók tungurótartöflurnar að meðaltali 4 mínútur að leysast upp sýnilega og tungurótarflogurnar að meðaltali 3 mínútur að leysast upp sýnilega. Hvað varðar fjarlægjanleika flagna sem gefnar voru undir tungu, þá

var sýnt fram á að 30 sekúndum eftir gjöf á einni flögu gat enginn þátttakendanna í rannsókninni fjarlægt hluta eða alla flöguna. Hins vegar, þegar 2 eða fleiri flögur voru gefnar, voru meiri líkur á því að þátttakendurnir gætu fjarlægt hluta eða alla flöguna eftir 30 sekúndur. Ekki skal gefa fleiri en 2 flögur samtímis (sjá kafla 4.2).

5.2 Lyfjahvörf

Búprenorfin

Frásög

Við inntöku gengst búprenorfin undir N-afalkýleringu og glúkúróteningu í fyrstu umferð í smáþörmum og lifur. Notkun lyfsins til inntöku hentar því ekki.

Plasmapéttni búprenorfin eykst með hækkuðum skammti af búprenorfin/naloxóni sem gefið er undir tungu. Mikill breytileiki var á plasmagildum búprenorfin á milli sjúklinga, en hjá hverjum og einum þátttakenda var breytileikinn lítill.

Tafla 2. Lyfjahvarfabreytur (meðaltal $\pm$ SD) búprenorfin og naloxóns eftir gjöf á Suboxone flögu sem gefin var undir tungu

Lyfjahvarfabreyta	Suboxone flaga, skammtur (mg)			
	2 mg/0,5 mg	4 mg/1 mg*	8 mg/2 mg	12 mg/3 mg
Búprenorfin				
$C_{\max}$ (ng/ml)	0,947 $\pm$ 0,374	1,40 $\pm$ 0,687	3,37 $\pm$ 1,80	4,55 $\pm$ 2,50
$T_{\max}$ (klst.) miðgildi, (lágmark-hámark)	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.klst./ml)	8,654 $\pm$ 2,854	13,71 $\pm$ 5,875	30,45 $\pm$ 13,03	42,06 $\pm$ 14,64
$t_{1/2}$ (klst.)	33,41 $\pm$ 13,01	24,30 $\pm$ 11,03	32,82 $\pm$ 9,81	34,66 $\pm$ 9,16
Norbúprenorfin				
$C_{\max}$ (ng/ml)	0,312 $\pm$ 0,140	0,617 $\pm$ 0,311	1,40 $\pm$ 1,08	2,37 $\pm$ 1,87
$T_{\max}$ (klst.) miðgildi, (lágmark-hámark)	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.klst./ml)	14,52 $\pm$ 5,776	23,73 $\pm$ 10,60	54,91 $\pm$ 36,01	71,77 $\pm$ 29,38
$t_{1/2}$ (klst.)	56,09 $\pm$ 31,14	45,96 $\pm$ 40,13	41,96 $\pm$ 17,92	34,36 $\pm$ 7,92
Naloxón				
$C_{\max}$ (ng/ml)	0,054 $\pm$ 0,023	0,0698 $\pm$ 0,0378	0,193 $\pm$ 0,091	0,238 $\pm$ 0,144
$T_{\max}$ (klst.) miðgildi, (lágmark-hámark)	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.klst./ml)	0,137 $\pm$ 0,043	0,204 $\pm$ 0,108	0,481 $\pm$ 0,201	0,653 $\pm$ 0,309
$t_{1/2}$ (klst.)	5,00 $\pm$ 5,52	3,91 $\pm$ 3,37	6,25 $\pm$ 3,14	11,91 $\pm$ 13,80

*Engar upplýsingar liggja fyrir um flögu í styrkleikanum 4 mg/1 mg; samsetningin er hlutfallslega sambærileg við flögu í styrkleikanum 2 mg/0,5 mg og er í sömu stærð og flaga með styrkleikann 2 $\times$ 2 mg/0,5 mg.

Tafla 3. Breytingar á lyfjahvarfabreytum fyrir Suboxone flögu sem gefin var undir tungu eða út í kinn samanborið við Suboxone tungurótartöflu

Skammtur	Lyfjahvarfabreyta	Hækkun á búprenorfini			Lyfjahvarfabreyta	Hækkun á naloxóni		
		Tungurótarflaga samanborið við tungurótar-töflu	Kinnflaga samanborið við tungurótar-töflu	Kinnflaga samanborið við tungurótar-flögu		Tungurótarflaga samanborið við tungurótar-töflu	Kinnflaga samanborið við tungurótar-töflu	Kinnflaga samanborið við tungurótar-flögu
1 × 2 mg/0,5 mg	C _{max}	22%	25%	-	C _{max}	-	-	-
	AUC _{0-síðasta}	-	19%	-	AUC _{0-síðasta}	-	-	-
2 × 2 mg/0,5 mg	C _{max}	-	21%	21%	C _{max}	-	17%	21%
	AUC _{0-síðasta}	-	23%	16%	AUC _{0-síðasta}	-	22%	24%
1 × 8 mg/2 mg	C _{max}	28%	34%	-	C _{max}	41%	54%	-
	AUC _{0-síðasta}	20%	25%	-	AUC _{0-síðasta}	30%	43%	-
1 × 12 mg/3 mg	C _{max}	37%	47%	-	C _{max}	57%	72%	9%
	AUC _{0-síðasta}	21%	29%	-	AUC _{0-síðasta}	45%	57%	-
1 × 8 mg/2 mg plús 2 × 2 mg/0,5 mg	C _{max}	-	27%	13%	C _{max}	17%	38%	19%
	AUC _{0-síðasta}	-	23%	-	AUC _{0-síðasta}	-	30%	19%

Athugasemd 1. „–“ táknar enga breytingu þegar 90% öryggisbil fyrir hlutfall margfeldis meðaltala C_{max} og AUC_{0-síðasta} liggja innan 80% til 125% markanna.

Athugasemd 2. Engar upplýsingar liggja fyrir um flögu í styrkleikanum 4 mg/1 mg; samsetningin er hlutfallslega sambærileg við flögu í styrkleikanum 2 mg/0,5 mg og er í sömu stærð og flaga í styrkleikanum 2 × 2 mg/0,5 mg.

Dreifing

Eftir frásög búprenoríns dreifist lyfið hratt (helmingunartími dreifingar er 2 til 5 klst.).

Búprenorfin er mjög fitusækið sem veldur því að það fer hratt í gegnum blóð-heilaþröskuldinn. Búprenorfin er u.þ.b. 96% próteinbundið, einkum við alfa- og betaglóbúlín.

Umbrot

Búprenorfin umbrotnar að stærstum hluta með N-alkýlsviptingu fyrir tilstilli CYP3A4 í netbólum í lifur. Upprunalega sameindin og helsta alkýlsvipta umbrotsefnið, norbúprenorfin, gangast í kjölfarið undir glúkúroníðtengingu (glucuronidation). Norbúprenorfin binst ópíóíðviðtökum *in vitro*; þó er ekki vitað hvort norbúprenorfin stuðlar að heildaráhrifum búprenoríns/naloxóns.

Brotthvarf

Brotthvarf búprenoríns fylgir veldisfalli í tveimur eða þremur þrepum (bi- or triexponential), með meðaltal lokahelmingunartíma í plasma sett fram í töflu 2.

Búprenorfin skilst út í hægðum (~70%) sem glúkúroníðtengd umbrotsefni í galli, afgangurinn (~30%) skilst út með þvagi.

Línulegt/ólínulegt samband

Bæði C_{max} og AUC búprenoríns aukast á línulegan hátt með auknum skammti (á bilinu 4 til 16 mg), þó að aukningin sé ekki í réttu hlutfalli við skammtastærð.

Naloxón

Frásög

Meðalhámarksþéttni naloxóns í plasma var of lág til að hægt væri að meta hvort hún væri í réttu hlutfalli við skammta og hjá sjö af átta prófuðum þátttakendum þar sem plasmþéttni naloxóns var yfir magngreiningarmörkum (0,05 ng/ml), var naloxón ekki lengur greinanlegt 2 klst. eftir skammt. Ekki hefur verið sýnt fram á að naloxón hafi áhrif á lyfjahvörf búprenorfíns, og plasmþéttni búprenorfíns er sambærileg eftir gjöf á búprenorfín tungurótartöflum og búprenorfín/naloxón tungurótarflögum.

Dreifing

Naloxón er u.þ.b. 45% próteinbundið, aðallega við albúmín.

Umbrot

Naloxón umbrottnar í lifur, aðallega með glúkúroníðtengingu, og skilst út með þvagi. Naloxón gengst undir beina glúkúroníðtengingu yfir í naloxón 3-glúkúroníð, sem og N-alkýlsviptingu og afoxun á 6-oxó hópnum.

Brotthvarf

Naloxón skilst út í þvagi, meðalhelmingunartími brotthvarfs úr plasma er á bilinu 2 til 12 klukkustundir.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Engar upplýsingar liggja fyrir um lyfjahvörf hjá öldruðum sjúklingum.

Skert nýrnastarfsemi

Brotthvarf gegnum nýru leikur tiltölulega lítið hlutverk (~30%) í heildarúthreinsun búprenorfín/naloxóns. Ekki er nauðsynlegt að breyta skammti á grundvelli nýrnastarfsemi, en ráðlagt er að gæta varúðar við skömmtum hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.3).

Skert lifrastarfsemi

Áhrif skertrar lifrastarfsemi á lyfjahvörf búprenorfíns voru metin í rannsókn eftir markaðssetningu. Í töflu 4 er sett fram samantekt á niðurstöðum klínískrar rannsóknar þar sem lagt var mat á útsetningu búprenorfíns og naloxóns eftir gjöf á 2,0/0,5 mg búprenorfín/naloxón tungurótartöflu hjá heilbrigðum þátttakendum og hjá þátttakendum með mismikla skerðingu á lifrastarfsemi.

Tafla 4. Áhrif skertrar lifrastarfsemi á lyfjahvarfabreytur búprenorfíns og naloxóns eftir gjöf á Suboxone (breytingar í samanburði við heilbrigða þátttakendur)

Lyfjahvarfa breyta	Væg skerðing á lifrastarfsemi (Child-Pugh flokkur A) (n = 9)	Miðlungsmikil skerðing á lifrastarfsemi (Child-Pugh flokkur B) (n = 8)	Veruleg skerðing á lifrastarfsemi (Child-Pugh flokkur C) (n = 8)
Búprenorfín			
C _{max}	1,2-föld aukning	1,1-föld aukning	1,7-föld aukning
AUC _{síðasta}	Svipað og hjá samanburðarhópi	1,6-föld aukning	2,8-föld aukning
Naloxón			
C _{max}	Svipað og hjá samanburðarhópi	2,7-föld aukning	11,3-föld aukning
AUC _{síðasta}	0,2-föld aukning	3,2-föld aukning	14,0-föld aukning

Á heildina litið jókst útsetning fyrir búprenorfíni í plasma um það bil 3-falt hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi á sama tíma og útsetning fyrir naloxóni í plasma jókst 14-falt þegar um verulega skerta lifrarstarfsemi var að ræða.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Eiturhrif samsetningar búprenorfíns og naloxóns hafa verið rannsökuð í bráðaskömmtum og endurteknum skömmtum (allt að 90 daga hjá rottum) í rannsóknum á eiturhrifum hjá dýrum. Engin samverkandi aukning eiturhrifa hefur komið fram. Aukaverkanir voru byggðar á þekktri lyfjafræðilegri virkni ópíóíðaörva og/eða hemla.

Samsetningin (4:1) búprenorfín hýdróklóríð og naloxón hýdróklóríð hafði ekki stökkbreytandi áhrif í bakteríustökkbreytingaprófi (Ames prófi) og olli hvorki litningabrotum í *in vitro* greiningu á eítílfrumum úr mönnum né í örkjarnaprófum í bláæð hjá rottum.

Rannsóknir á æxlun eftir inntöku búprenorfíns:naloxóns (í hluföllunum 1:1) bentu til dauða fósturvísa hjá rottum við eitrun hjá móður við alla skammta. Lægsti skammtur sem rannsakaður var $1 \times$ margfeldi af útsetningu fyrir búprenorfíni og $5 \times$ margfeldi af útsetningu fyrir naloxóni við hæstu meðferðarskammta hjá mönnum reiknaðir út samkvæmt mg/m^2 . Engin eiturhrif á þroska komu í ljós hjá kanínum í skömmtum sem höfðu eiturhrif á móður. Ennfremur hefur ekki komið fram vansköpun hjá rottum eða kanínum. Rannsókn skömmu fyrir og eftir fæðingu hefur ekki verið gerð með búprenorfíni/naloxóni, samt sem áður kom í ljós að inntaka búprenorfíns í stórum skömmtum á meðgöngu og meðan á mjólkurmyndun stóð leiddi til erfiðrar fæðingar (hugsanlega vegna róandi áhrifa búprenorfíns), hás hlutfalls dauðsfalla hjá nýfæddum afkvæmum og lítilsháttar seinkun í þroska sumra taugaviðbragða (að rétta úr sér og að hrökkva við (startle response) hjá nýfæddum rottum.

Gjöf búprenorfíns/naloxóns í fæðu hjá rottum í skömmtum sem voru 500 ppm eða stærri drógu úr frjósemi, sem kom í ljós sem minni tíðni getnaðar hjá kvenkyns rottum. Skammtur í fæðu sem var 100 ppm (útsetning talin um það bil $2,4 \times$ fyrir búprenorfín við 24 mg skammt af búprenorfín/naloxóni hjá mönnum byggt á AUC, plasmagildi naloxóns voru undir greiningarmörkum hjá rottum) hafði engar aukaverkanir á frjósemi kvenkyns rottana.

Rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum búprenofríns/naloxóns var gerð á rottum í skömmtum sem voru 7 mg/kg/dag, 30 mg/kg/dag og 120 mg/kg/dag og útsetning var metin 3-föld til 75-föld útsetning hjá mönnum miðað við 16 mg skammt undir tungu reiknað út samkvæmt mg/m^2 . Tölfræðilega marktæk aukning á tíðni góðkynja millifrumukirtilæxla í eistum (Leydigs) kom í ljós hjá öllum hópunum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Makrógól
Maltitólvökvi
Náttúrulegt límónubragðefni
Hýprómellósi
Sítrónusýra
Asesúlfam kalíum
Natríumsítrat
Sólsetursgult (E110)

Prentblek
Própýlen glýkól (E1520)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C.

6.5 Gerð íláts og innihald

Flögunum er pakkað í barnhelda skammtapoka sem innihalda fjögur samsett lög úr pólýetýlen tereftalati (PET), lágbéttni pólýetýleni (LDPE), álpappír og lágbéttni pólýetýleni (LDPE) sem eru með hitalokaðar brúnir.

Pakkningastærðir: 7×1 , 14×1 og 28×1 tungurótarflaga.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublin 2
D02 DK44
Írland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Suboxone 2 mg/0,5 mg tungurótarflaga

EU/1/06/359/007 7×1 tungurótarflaga

EU/1/06/359/008 14×1 tungurótarflaga

EU/1/06/359/009 28×1 tungurótarflaga

Suboxone 4 mg/1 mg tungurótarflaga

EU/1/06/359/010 7×1 tungurótarflaga

EU/1/06/359/011 14×1 tungurótarflaga

EU/1/06/359/012 28×1 tungurótarflaga

Suboxone 8 mg/2 mg tungurótarflaga

EU/1/06/359/013 7×1 tungurótarflaga

EU/1/06/359/014 14×1 tungurótarflaga

EU/1/06/359/015 28×1 tungurótarflaga

Suboxone 12 mg/3 mg tungurótarflaga

EU/1/06/359/016 7×1 tungurótarflaga

EU/1/06/359/017 14×1 tungurótarflaga

EU/1/06/359/018 28×1 tungurótarflaga

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 26. september 2006

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 16. september 2011

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR
FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI
MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER
VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN
LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublin 2
D02 DK44
Írland

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum skilyrðum og sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

PAKKNING MEÐ 7 og 28 TÖFLUM 2 mg AÐ STYRKLEIKA

1. HEITI LYFS

Suboxone 2 mg/0,5 mg tungurótartöflur
búprenorfín/naloxón

2. VIRK(T) EFNI

Hver tungurótartafla inniheldur 2 mg búprenorfín (sem hýdróklóríð) og 0,5 mg naloxón (sem hýdróklóríð díhýdrat).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa mónóhýdrat.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

7 tungurótartöflur
28 tungurótartöflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar undir tungu.
Má ekki gleypa.
Taflan er látin vera undir tungu þar til hún er uppleyst.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublin 2
D02 DK44
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Suboxone 2 mg/0,5 mg tungurótartöflur

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
PAKKNING MEÐ 7 og 28 TÖFLUM 2 mg AÐ STYRKLEIKA

1. HEITI LYFS

Suboxone 2 mg/0,5 mg tungurótartöflur
Búprenorfin/naloxón

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Indivior Europe Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

PAKKNING MEÐ 7 og 28 TÖFLUM 8 mg AÐ STYRKLEIKA

1. HEITI LYFS

Suboxone 8 mg/2 mg tungurótartöflur
búprenorfín/naloxón

2. VIRK(T) EFNI

Hver tungurótartafla inniheldur 8 mg búprenorfín (sem hýdróklóríð) og 2 mg naloxón (sem hýdróklóríð díhýdrat).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa mónóhýdrat.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

7 tungurótartöflur
28 tungurótartöflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar undir tungu.
Má ekki gleypa.
Taflan er látin vera undir tungu þar til hún er uppleyst.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublin 2
D02 DK44
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Suboxone 8 mg/2 mg tungurótartöflur

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
PAKKNING MEÐ 7 og 28 TÖFLUM 8 mg AÐ STYRKLEIKA

1. HEITI LYFS

Suboxone 8 mg/2 mg tungurótartöflur
búprenorfín / naloxón

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Indivior Europe Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

PAKKNING MEÐ 7 og 28 TÖFLUM 16 mg AÐ STYRKLEIKA

1. HEITI LYFS

Suboxone 16 mg/4 mg tungurótartöflur
búprenorfín/naloxón

2. VIRK(T) EFNI

Hver tungurótartafla inniheldur 16 mg búprenorfín (sem hýdróklóríð) og 4 mg naloxón (sem hýdróklóríð díhýdrat).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa mónóhýdrat.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

7 tungurótartöflur
28 tungurótartöflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar undir tungu.
Má ekki gleypa.
Taflan er látin vera undir tungu þar til hún er uppleyst.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublin 2
D02 DK44
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Suboxone 16 mg/4 mg tungurótartöflur

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
PAKKNING MEÐ 7 og 28 TÖFLUM 16 mg AÐ STYRKLEIKA

1. HEITI LYFS

Suboxone 16 mg/4 mg tungurótartöflur
búprenorfín/naloxón

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Indivior Europe Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Suboxone 2 mg/0,5 mg tungurótarflaga
búprenorfín/naloxón

2. VIRK(T) EFNI

Hver flaga inniheldur 2 mg af búprenorfíni (sem hýdróklóríð) og 0,5 mg af naloxóni (sem hýdróklóríð tvíhýdrat).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur maltitólvökva og sólsetursgult (E110)
Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Tungurótarflaga

7 × 1 tungurótarflaga
14 × 1 tungurótarflaga
28 × 1 tungurótarflaga

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Eingöngu til notkunar undir tungu og/eða til notkunar út í kinn.
Má ekki kyngja eða tyggja.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublin 2
D02 DK44
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Suboxone 2 mg/0,5 mg tungurótarflaga

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

SKAMMTAPOKI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Suboxone 2 mg/0,5 mg tungurótarflaga
buprenorphine/naloxone
búprenorfín/naloxón

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

til notkunar undir tungu og/eða til notkunar út í kinn

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

1 tungurótarflaga

6. ANNÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Suboxone 4 mg/1 mg tungurótarflaga
búprenorfín/naloxón

2. VIRK(T) EFNI

Hver flaga inniheldur 4 mg af búprenorfíni (sem hýdróklóríð) og 1 mg af naloxóni (sem hýdróklóríð tvíhýdrat).

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur maltitólþvökva og sólsetursgult (E110)
Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Tungurótarflaga

7 × 1 tungurótarflaga
14 × 1 tungurótarflaga
28 × 1 tungurótarflaga

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Eingöngu til notkunar undir tungu og/eða til notkunar út í kinn.
Má ekki kyngja eða tyggja.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublin 2
D02 DK44
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Suboxone 4 mg/1 mg tungurótarflaga

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

SKAMMTAPOKI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Suboxone 4 mg/1 mg tungurótarflaga
buprenorphine/naloxone
búprenorfín/naloxón

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

til notkunar undir tungu og/eða til notkunar út í kinn

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

1 tungurótarflaga

6. ANNÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Suboxone 8 mg/2 mg tungurótarflaga
búprenorfín/naloxón

2. VIRK(T) EFNI

Hver flaga inniheldur 8 mg af búprenorfíni (sem hýdróklóríð) og 2 mg af naloxóni (sem hýdróklóríð tvíhýdrat).

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur maltitólþvökva og sólsetursgult (E110)
Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Tungurótarflaga

7 × 1 tungurótarflaga
14 × 1 tungurótarflaga
28 × 1 tungurótarflaga

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Eingöngu til notkunar undir tungu og/eða til notkunar út í kinn.
Má ekki kyngja eða tryggja.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublin 2
D02 DK44
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Suboxone 8 mg/2 mg tungurótarflaga

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

SKAMMTAPOKI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Suboxone 8 mg/2 mg tungurótarflaga
buprenorphine/naloxone
búprenorfín/naloxón

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

til notkunar undir tungu og/eða til notkunar út í kinn

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

1 tungurótarflaga

6. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Suboxone 12 mg/3 mg tungurótarflaga
búprenorfín/naloxón

2. VIRK(T) EFNI

Hver flaga inniheldur 12 mg af búprenorfíni (sem hýdróklóríð) og 3 mg af naloxóni (sem hýdróklóríð tvíhýdrat).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur maltitólrvökva og sólsetursgult (E110)
Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Tungurótarflaga

7 × 1 tungurótarflaga
14 × 1 tungurótarflaga
28 × 1 tungurótarflaga

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Eingöngu til notkunar undir tungu og/eða til notkunar út í kinn.
Má ekki kyngja eða tryggja.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublin 2
D02 DK44
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Suboxone 12 mg/3 mg tungurótarflaga

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

SKAMMTAPOKI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Suboxone 12 mg/3 mg tungurótarflaga
buprenorphine/naloxone
búprenorfín/naloxón

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

til notkunar undir tungu og/eða til notkunar út í kinn

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

1 tungurótarflaga

6. ANNAD

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Suboxone 2 mg/0,5 mg tungurótartöflur

Suboxone 8 mg/2 mg tungurótartöflur

Suboxone 16 mg/4 mg tungurótartöflur

búprenorfin / naloxón

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Suboxone og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Suboxone
3. Hvernig nota á Suboxone
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Suboxone
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Suboxone og við hverju það er notað

Suboxone er notað til að meðhöndla fíkn í ópíóíðalyf (eiturlyf) eins og heróín eða morfín hjá lyfjafíklum sem hafa samþykkt að fá meðferð við fíkn sinni. Suboxone er notað handa fullorðnum og unglingum eldri en 15 ára, sem einnig fá læknisfræðilegan, félagslegan og sálfræðilegan stuðning.

2. Áður en byrjað er að nota Suboxone

Ekki má nota Suboxone

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir búprenorfini, naloxóni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- ef þú ert með **alvarlega öndunarkvilla**
- ef þú ert með **alvarlega lifrarkvilla**
- ef þú ert undir áhrifum áfengis eða ert með skjálfta, svita, kvíða, ringlun eða ofskynjanir sem orsakast af áfengi
- ef þú tekur naltrexón eða nalmefen til meðferðar á áfengis- eða ópíóíðafíkn.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitaðu ráða hjá læknum áður en Suboxone er notað ef þú ert með:

- astma eða aðra öndunarkvilla
- lifrarkvilla eins og lifrabólgu
- lágan blóðþrýsting
- nýlegan höfuðáverka eða heilasjúkdóm
- þvagfærasjúkdóm (tengist einkum stækkuðum blöðruhálskirtli hjá karlmönnum)
- nýrnasjúkdóm
- skjaldkirtilsvandamál
- sjúkdóm í nýrnahettuberki (t.d. Addisons sjúkdóm)

þunglyndi eða annan sjúkdóm sem er meðhöndlaður með þunglyndislyfjum. Notkun þessara lyfja ásamt Suboxone getur leitt til serótónínheilkennis, sem getur verið lífshættulegt ástand (sjá „Notkun annarra lyfja samhliða Suboxone“).

Mikilvæg atriði sem verður að hafa í huga:

- Hafið tafarlaust samband við neyðarmóttöku ef lyfið er tekið inn af slysni eða grunur leikur á inntöku.
- **Aukið eftirlit**
Læknirinn gæti fylgst nánar með þér ef þú ert eldri en 65 ára.
- **Misnotkun og ofnotkun**
Lyfið getur verið eftirsóknarvert fyrir fólk sem misnotar ávísuð lyf og lyfið þarf því að geyma á öruggum stað til varnar gegn þjófnaði. **Ekki má gefa þetta lyf öðrum.** Það getur valdið dauða eða öðrum skaða.
- **Öndunarerfiðleikar**
Sumir hafa látist úr öndunarstoppi (geta ekki andað) vegna þess að þeir misnotuðu búprenorfin eða tóku það samhliða öðrum lyfjum sem bæla miðtaugakerfið, eins og áfengi, benzódíazepínunum (sefandi lyfjum) eða öðrum ópíóíðum.

Lyfið getur valdið verulegri og hugsanlega banvænni öndunarbælingu (minnkaðri öndunargetu) hjá börnum og fólki sem ekki er haldið fíkn sem tekur það inn fyrir slysni eða viljandi.

- **Svefntengdar öndunartruflanir**
Suboxone getur valdið svefntengdum öndunartruflunum eins og kæfisvefni (öndunarhlé í svefni) og svefntengdum súrefnisskortum (lágt súrefnisgildi í blóðinu). Einkennin geta m.a. verið öndunarhlé í svefni, vaknað upp um nætur vegna mæði, erfiðleikar við að ná óslitnum svefni eða óhófleg syfja að degi til. Ef þú eða einhver annar tekur eftir þessum einkennum skaltu hafa samband við lækinn. Læknirinn gæti íhugað skammtaminnkun.
- **Ávanabinding**
Lyfið getur valdið ávanabindingu.
- **Fráhvarfseinkenni**
Lyfið getur valdið fráhvarfseinkennum ópíóíða ef það er tekið of fljótt eftir töku ópíóíða. Líða þurfa að minnsta kosti 6 klst. frá notkun ópíóíða með skammtávirkni (t.d. morfíns, heróíns) og að minnsta kosti 24 klst. frá notkun ópíóíða með langtímavirkni eins og metadóns.

Lyfið getur einnig framkallað fráhvarfseinkenni ef notkun þess er hætt skyndilega. Sjá kafla 3, „Ef hætt er að nota Suboxone“.

- **Lifrarskaði**
Tilkynnt hefur verið um lifrarskaða eftir inntöku Suboxone, einkum þegar lyfið er misnotað. Slíkt getur líka verið vegna veirusýkinga (t.d. langvinnrar lifrabólgu C), misnotkunar á áfengi, lystarstoli eða notkunar á öðrum lyfjum sem geta skaðað lifrina (sjá kafla 4). **Hugsanlegt er að læknirinn láti taka blóðprufur reglulega til að fylgjast með ástandi lifrarinnar. Láttu lækninn vita áður en meðferð með Suboxone er hafin ef þú átt við lifrarsjúkdóma að stríða.**
- **Blóðþrýstingur**
Lyfið getur valdið því að blóðþrýstingur fellur skyndilega, þannig að þig sundlar ef þú stendur upp of hratt og hefur setið eða legið fyrir.

- **Greining á ótengdum sjúkdómum**

Lyfið getur falið verki sem geta verið einkenni og hjálpað til við greiningu á tilteknum sjúkdómum. Þú verður að segja læknum frá því að þú takir þetta lyf.

Börn og unglingar

Ekki má gefa lyfið börnum og unglingum yngri en 15 ára. Ef þú ert á aldrinum 15 til 18 ára gæti lækinn fylgst nánar með þér meðan á meðferð stendur vegna skorts á upplýsingum um þennan aldurshóp.

Notkun annarra lyfja samhliða Suboxone

Látið lækinn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Sum lyf geta magnað upp aukaverkanir af völdum Suboxone, sem geta verið alvarlegar. Ekki taka önnur lyf á meðan Suboxone er notað án þess að ráðfæra þig við lækinn, sér í lagi eftirfarandi lyf:

- **Benzódíazepín** (notuð við kvíða eða svefnröskunum) eins og díazepam, temazepam eða alprazolam. Samhliða notkun Suboxone og róandi lyfja svo sem benzódíazepína eða skyldra lyfja eykur hættuna á svefnhöfða, öndunarerfiðleikum (öndunarbælingu), dái og getur verið lífshættuleg. Því skal eingöngu íhuga samhliða notkun þegar önnur meðferðarráðgjafi eru ekki möguleg.
Ef lækinn ávísar Suboxone samt sem áður ásamt róandi lyfjum þarf að takmarka skammt og tímalengd samhliða meðferðar.
Láttu lækinn þinn vita um öll róandi lyf sem þú tekur og fylgdu skammtaráðleggingum læknisins nákvæmlega. Gagnlegt gæti verið að biðja vini eða ættingja um að vera meðvitaðir um einkennin sem lýst er hér að ofan. Hafðu samband við lækinn ef þú færð slík einkenni.
- Gabapentín eða pregabalín til meðferðar við flogaveiki eða verkjum vegna taugakvilla (taugaverkjum).
- **Önnur lyf sem geta hugsanlega valdið syfju sem eru notuð við kvillum eins og kvíða, svefnleysi, krömpum/flogum, verkjum.** Slík lyf geta dregið úr snerpu og valdið erfiðleikum við að aka og nota vélar. Þau geta einnig haft bælandi áhrif á miðtaugakerfið, sem er mjög alvarlegt. Hér að neðan er listi yfir slík lyf:
 - Önnur lyf sem innihalda ópíóíða eins og metadón, tiltekin verkjalyf og hóstabælandi lyf.
 - Þunglyndislyf (notuð til að meðhöndla þunglyndi) eins og ísókarboxazíð, fenelzín, selegilín, tranýlsýprómín og valpróat geta aukið áhrif lyfsins.
 - Róandi H₁ viðtakablokkar (notaðir til að meðhöndla ofnæmisviðbrögð) eins og dífenhýdramín og klórphenamín.
 - Barbítúröt (notuð sem svefnlyf eða sem róandi lyf) eins og fenóbarbítal, sekóbarbítal.
 - Sefandi lyf (notuð sem svefnlyf eða sem róandi lyf) eins og klóralhýdrat.
- **Þunglyndislyf** svo sem móklóbemíð, tranýlcypromín, cítalópram, escítalópram, flúoxetín, fluvoxamín, paroxetín, sertralín, duloxetín, venlafaxín, amitríptýlín, doxepín, eða trímípramín. Þessi lyf geta haft milliverkanir við Suboxone og þú gætir fundið fyrir einkennum eins og ósjálfráðum og taktbundnum vöðvasamdrætti þar með talið í vöðvum sem stjórna hreyfingum augans, æsingi, ofskynjunum, dái, óhóflegri svitamyndun, skjálfta, ýktum vöðvaviðbrögðum, aukinni vöðvaspennu og líkamshita yfir 38°C. Hafðu samband við lækinn ef þú færð slík einkenni.
- Klónidín (notað til að meðhöndla háan blóðþrýsting) getur dregið áhrif lyfsins á langinn.
- Andretróveirulyf (notuð til að meðhöndla HIV) t.d. rítonavír, neflínávír og indínávír geta aukið áhrif lyfsins.
- Tiltekin sveppalyf (notuð til að meðhöndla sveppasýkingar) t.d. ketókónazól, ítrakónazól og ákveðin sýklalyf geta aukið þann tíma sem lyfið er virkt.

- Tiltekin lyf geta dregið úr áhrifum Suboxone. Á meðal slíkra lyfja eru lyf við flogaveiki (eins og karbamazepín og fenýtóín) og lyf sem notuð eru til að meðhöndla berkla (rifampisín).
- Naltrexón og nalmefen (lyf notuð til að meðhöndla fíknisjúkdóma) geta hindrað meðferðaráhrif Suboxone. Ekki skal taka þau á sama tíma og Suboxone, þar sem skyndileg, langvarandi og mikil fráhrarfseinkenni geta komið fram.

Notkun Suboxone með mat, drykk eða áfengi

Ekki drekka áfengi meðan á meðferð með lyfinu stendur. Áfengi getur aukið svefnhöfða og hættuna á öndunarbílun ef það er tekið samhliða Suboxone. Ekki kyngja eða neyta fæðu eða drykkjar fyrir en taflan hefur leyst upp að fullu.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað. Áhættan af því að nota Suboxone hjá konum á meðgöngu er ekki þekkt. Læknirinn ákveður hvort halda skuli meðferðinni áfram með öðru lyfi.

Notkun lyfja eins og Suboxone á meðgöngu, sér í lagi á síðari hluta meðgöngu, getur valdið fráhrarfseinkennum, þ.m.t. öndunarerfiðleikum hjá nýburanum. Þetta getur komið fram nokkrum dögum eftir fæðingu.

Ekki hafa barn á brjósti meðan á meðferð með lyfinu stendur, þar sem búprenorfin skilst út í brjóstamjól.

Akstur og notkun véla

Ekki aka, hjóla, nota tæki eða vélar eða framkvæma hættulegar athafnir fyrir en þú veist hvaða áhrif lyfið hefur á þig. Suboxone getur valdið syfju, sundli eða skert hugsun þína. Þetta getur gerst oftast á fyrstu vikum meðferðar þegar verið er að breyta lyfjaskammtinum, en getur einnig gerst ef þú drekkur áfengi eða tekur önnur róandi lyf á sama tíma og þú ert að taka Suboxone.

Suboxone inniheldur laktósa og natríum.

Lyfið inniheldur laktósa. Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Suboxone

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Meðferðinni er ávísað og henni er stjórnað af læknum sem hafa reynslu í meðferð lyfjafíknar.

Læknirinn mun ákvarða besta lyfjaskammtinn fyrir þig. Meðan á meðferð stendur getur læknirinn aðlagð lyfjaskammtinn eftir svörun við meðferðinni.

Upphaf meðferðar

Ráðlagður upphafsskammtur handa fullorðnum og unglingum eldri en 15 ára er venjulega tvær 2 mg/0,5 mg Suboxone tungurótartöflur.

Þennan skammt má endurtaka allt að tvisvar á degi 1 samkvæmt þörfum þínum.

Greinileg merki um fráhrarf þurfa að vera til staðar áður en þú færð fyrsta skammtinn af Suboxone. Læknirinn mun segja þér hvenær þú átt að taka fyrsta skammtinn.

- Meðferð með Suboxone hafin á meðan þú ert **háð/ur heróíni**

Ef þú ert háð/ur heróíni eða skammvirkum ópíóíða, skaltu taka fyrsta skammtinn þegar fráhrarfseinkenni koma fram, **að minnsta kosti 6 klst. eftir að þú notaðir síðast ópíóíða.**

- Meðferð með Suboxone hafin á meðan þú ert **háð/ur metadóni**

Ef þú hefur tekið metadón eða langverkandi ópíóíða, er ráðlagt að minnka skammt metadóns í minna en 30 mg/dag áður en meðferð með Suboxone er hafin. Taka skal fyrsta skammtinn af Suboxone þegar fráhrarfseinkenni koma fram, og **að minnsta kosti 24 klst. eftir að þú notaðir síðast metadón.**

Notkun Suboxone

- Taktu skammtinn einu sinni á dag með því að setja töflurnar undir tunguna.
- Láttu töflurnar vera undir tungunni þangað til þær hafa **leyst upp að fullu**. Það getur tekið 5-10 mínútur.
- Ekki tyggja eða gleypa töflurnar, þá virkar lyfið ekki og þú gætir fengið fráhrarfseinkenni.

Ekki neyta matar eða drykkjar fyrr en töflurnar hafa leyst upp að fullu.

Hvernig fjarlægja á töfluna úr þynnunni

1



1 - Ekki þrýsta töflunni í gegnum þynnuna.



2 - Taktu aðeins einn hluta úr þynnupakkningunni með því að rífa hann af eftir rifgötuðu línunni.



3 - Byrjaðu frá brúninni þar sem innsiglinu hefur verið lyft og dragðu þynnuna á bakhliðinni af til að fjarlægja töfluna.

Ef þynnupakkningin er skemmd skaltu farga töflunni.

Skammtaáðlögun og viðhaldsmeðferð:

Fyrstu dagana eftir að meðferðin var hafin gæti lækinn aukið skammt Suboxone í samræmi við þarfir þínar. Leitaðu til læknisins eða lyfjafræðings ef þú telur að áhrif Suboxone séu of öflug eða of væg. **Hámarksdagsskammtur er 24 mg af búprenorfíni.**

Eftir árangursríka meðferð áttu kost á því í samráði við lækinn að minnka skammtinn smátt og smátt í minni viðhaldsskammt.

Meðferð hætt

Hugsanlega má minnka skammtinn af Suboxone enn frekar undir nákvæmu eftirliti læknisins og að lokum hætta inntöku lyfsins, en það fer eftir ástandi þínu.

Ekki breyta meðferðinni á neinn hátt og ekki hætta meðferð án samþykkis frá læknum sem meðhöndlar þig.

Ef tekinn er stærri skammtur af Suboxone en mælt er fyrir um

Ef þú eða einhver annar tekur of mikið af lyfinu, verður þú tafarlaust að fara eða láta fara með þig á neyðarmóttöku eða sjúkrahús til meðferðar, þar sem **ofskömmun** Suboxone getur valdið alvarlegum og lífshættulegum öndunarerfiðleikum.

Einkenni ofskömmunar geta m.a. verið syfja og ósamhæfð eða hæg viðbrögð, þokusýn og/eða þvoglumælg. Hugsanlegt er að þú eigir í erfiðleikum með að hugsa skýrt og andir mun hægari en eðlilegt er.

Ef gleymist að taka Suboxone

Láttu lækinn vita eins fljótt og hægt er ef þú gleymir skammti.

Ef hætt er að nota Suboxone

Ekki breyta meðferðinni á neinn hátt og ekki hætta meðferð án samþykkis frá læknum sem meðhöndlar þig. **Sé meðferð hætt skyndilega, getur það framkallað fráhvarfseinkenni.**

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Láttu lækinn tafarlaust vita eða leitaðu umsvifalaust læknishjálpar ef þú finnur fyrir eftirfarandi aukaverkunum:

- þrota í andliti, vörum, tungu eða koki sem veldur erfiðleikum við að kyngja eða anda, verulegum ofsakláða. Slíkt gæti verið einkenni um lífshættuleg ofnæmisviðbrögð.
- syfju og ósamhæfðum viðbrögðum, þokusýn, þvoglumælg, óskýrri hugsun eða mun hægari öndun en venjulega.

Einnig skaltu láta lækinn tafarlaust vita ef þú finnur fyrir aukaverkunum eins og:

- verulegri þreytu, kláða ásamt gulnun húðar og augna. Slíkt gætu verið einkenni um lifrarskaða.
- þú sérð eða heyrir eitthvað sem ekki er raunverulegt (ofskynjanir).

Aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um við notkun Suboxone

<i>Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá meira en 1 af hverjum 10 einstaklingum):</i>
Svefnleysi, hægðatregða, ógleði, óhófleg svitamyndun, höfuðverkur, lyfjafráhvarfsheilkenni.
<i>Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):</i>
Þyngdartap, þroti í höndum og fótum, svefnhöfði, kvíði, taugaóstyrkur, náladofi, þunglyndi, minnkuð kynhvöt, aukin vöðvaspenna, óeðlileg hugsun, aukin táramyndun (vot augu) eða annar tárakvilli, þokusýn, andlitsroði, hækkaður blóðþrýstingur, migreni, nefrennsli, særindi í hálsi og sársauki við kyngingu, aukinn hósti, meltingarónot eða önnur óþægindi í maga, niðurgangur, óeðlileg lifrarstarfsemi, vindgangur, uppköst, útbrot, kláði, ofsakláði, verkur, liðverkur, vöðvaverkur, sinadrættir í fótleggjum (vöðvakrampar), erfiðleikar við að ná eða viðhalda stinngu, óeðlileg þvaglát, kvíðverkur, bakverkur, máttleysi, sýking, kuldahrollur, brjóstverkur, hiti, flensulík

einkenni, almenn vanlíðan, áverki af völdum slysa vegna skertrar snerpu eða samhæfingar, yfirliðskennd og sundl.
<i>Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):</i>
Eitlastækkar, æsingur, skjálfti, óeðlilegir draumar, óhófleg vöðvavirkni, sjálfshvarf (að finnast maður ekki vera maður sjálfur), ávanabinding lyfja, minnisleysi (minnistruflun), áhugaleysi, ýkt vellíðunartilfinning, krampi (flog), taltruflun, smækkuð sjáöldur, erfiðleikar við þvaglát, augnbólga eða sýking, hraður eða hægur hjartsláttur, lágur blóðþrýstingur, hjartsláttarónot, hjartaáfall, þrengsli fyrir brjósti, mæði, astmi, geispi, verkur eða sár í munni, mislitun í tungu, gelgjubólur, hnúður í húð, hárlós, þurr eða flagnandi húð, liðbólga, þvagfærasýking, óeðlilegar blóðprufur, blóð í þvagi, óeðlilegt sáðlát, tíða- eða leggangatengd vandamál, nýrnasteinn, prótein í þvagi, sársaukafull eða erfið þvaglát, næmi fyrir hita eða kulda, hitaslag, lystarleysi, óvildartilfinning.
<i>Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum):</i>
Skyndilegt fráhrarfsheilkenni sökum þess að Suboxone er tekið of fljótt eftir notkun ólöglegra ópíóíða, lyfjafráhrarfsheilkenni hjá nýburum, hæg eða erfið öndun, tannskemmdir, lifrarskaði með eða án gulu, ofskynjanir, þroti í andliti og koki eða lífshættuleg ofnæmisviðbrögð, blóðþrýstingsfall þegar staðið er upp eftir að hafa setið eða legið út af.

Misnotkun lyfsins með því að sprauta því í æð getur valdið fráhrarfseinkennum, sýkingum, öðrumhúðviðbrögðum og hugsanlega alvarlegum lifrарvandamálum (sjá Varnaðarorð og varúðarreglur).

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig**, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Suboxone

Geymið lyfið þar sem börn eða aðrir fjölskyldumeðlimir hvorki ná til né sjá. **Það getur valdið þeim alvarlegum skaða og verið banvænt fyrir einstaklinga sem taka lyfið fyrir slysi, eða af ásettu ráði þegar lyfinu hafi ekki verið ávísað fyrir þá.**

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins. Hins vegar getur Suboxone verið eftirsóknarvert hjá fólki sem misnotar lyfseðilsskyld lyf. Geymið lyfið á öruggum stað til varnar gegn þjófnaði.

Geymið þynnuna á öruggum stað.

Opnið þynnuna aldrei fyrirfram.

Takið ekki lyfið þegar börn sjá til.

Hafið tafarlaust samband við neyðarmóttöku ef lyfið er tekið inn fyrir slysi eða grunur leikur á inntöku.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Suboxone inniheldur

- Virku innihaldsefnin eru búprenorfin og naloxón.
Hver 2 mg/0,5 mg tungurótartafla inniheldur 2 mg af búprenorfini (sem hýdróklóríð) og 0,5 mg af naloxóni (sem hýdróklóríð tvíhýdrat).
Hver 8 mg/2 mg tungurótartafla inniheldur 8 mg af búprenorfini (sem hýdróklóríð) og 2 mg af naloxóni (sem hýdróklóríð tvíhýdrat).
Hver 16 mg/4 mg tungurótartafla inniheldur 16 mg af búprenorfini (sem hýdróklóríð) og 4 mg af naloxóni (sem hýdróklóríð tvíhýdrat).
- Önnur innihaldsefni eru laktósaeinhýdrat, mannítól, maisssterkja, póvídón K30, vatnsfrí sítrónusýra, natriúmsítrat, magnesíumsterat, asesúlfam kalíum og náttúrulegt sítrónu- og límónubragð.

Lýsing á útliti Suboxone og pakkingastærðir

Suboxone 2 mg/0,5 mg tungurótartöflur eru hvítar sexhyrndar tvíkúptar 6,5 mm töflur með „N2“ ígreypu í aðra hliðina.

Suboxone 8 mg/2 mg tungurótartöflur eru hvítar sexhyrndar tvíkúptar 11 mm töflur með „N8“ ígreypu í aðra hliðina.

Suboxone 16 mg/4 mg tungurótartöflur eru hvítar hringlaga tvíkúptar 10,5 mm töflur með „N16“ ígreypu í aðra hliðina.

Pakkað í pakkingar með 7 og 28 töflum.

Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublin 2
D02 DK44
Írland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

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

Κύπρος

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

Latvija

Indivior Europe Limited
Tel: 800 05612
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

Sverige

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í {mánuður ÁÁÁÁ}.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Suboxone 2 mg/0,5 mg tungurótarflaga

Suboxone 4 mg/1 mg tungurótarflaga

Suboxone 8 mg/2 mg tungurótarflaga

Suboxone 12 mg/3 mg tungurótarflaga

búprenorfin/naloxón
(buprenorphine/naloxone)

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Suboxone og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Suboxone
3. Hvernig nota á Suboxone
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Suboxone
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Suboxone og við hverju það er notað

Suboxone er notað til að meðhöndla **fíkn í ópíóíðalyf (eiturlyf) eins og heróín eða morfín hjá sjúklingum sem** hafa samþykkt að fá meðferð við fíkn sinni.

Suboxone er notað handa **fullorðnum og unglingum eldri en 15 ára**, sem einnig fá læknisfræðilegan, félagslegan og sálfræðilegan stuðning.

2. Áður en byrjað er að nota Suboxone

Ekki má nota Suboxone

- ef um er að ræða **ofnæmi** fyrir **búprenorfini, naloxóni** eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins sem talið er upp í kafla 6;
- ef þú ert með **alvarlega öndunarkvilla**;
- ef þú ert með **alvarlega lifrarkvilla**;
- ef þú ert **undir áhrifum áfengis** eða ert með skjálfta, svita, kvíða, ringlun eða ofskynjanir sem orsakast af áfengi;
- ef þú **tekur naltrexón** eða **nalmefen** til meðferðar á áfengis- eða ópíóíðafíkn.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitaðu ráða hjá læknum áður en Suboxone er notað ef þú ert með:

- astma eða aðra öndunarkvilla
- lifrarkvilla eins og lifrabólgu
- lágan blóðþrýsting
- nýlegan höfuðáverka eða heilasjúkdóm
- þvagfærasjúkdóm (tengist einkum stækkuðum blöðruhálskirtli hjá karlmönnum)
- nýrnasjúkdóm

- skjaldkirtilsvandamál
 - sjúkdóm í nýrnahettuberki (t.d. Addisons sjúkdóm)
- Þunglyndi eða annan sjúkdóm sem er meðhöndlaður með þunglyndislyfjum. Notkun þessara lyfja ásamt Suboxone getur leitt til serótónínheilkennis, sem getur verið lífshættulegt ástand (sjá „Notkun annarra lyfja samhliða Suboxone“).

Mikilvæg atriði sem verður að hafa í huga:

- Hafið tafarlaust samband við neyðarmóttöku ef lyfið er tekið inn af slysni eða grunur leikur á inntöku.
- **Aukið eftirlit**
Læknirinn gæti fylgst nánar með þér ef þú ert eldri en 65 ára.
- **Misnotkun og ofnotkun**
Lyfið getur verið eftirsóknarvert fyrir fólk sem misnotar ávísuð lyf og lyfið þarf því að geyma á öruggum stað til varnar gegn þjófnaði. **Ekki má gefa þetta lyf öðrum. Það getur valdið dauða eða öðrum skaða.**
- **Öndunarerfiðleikar**
Sumir hafa látist úr öndunarstoppi (geta ekki andað) vegna þess að þeir misnotuðu búprenorfin eða tóku það samhliða öðrum lyfjum sem bæla miðtaugakerfið, eins og áfengi, benzódíazepínunum (sefandi lyfjum) eða öðrum ópíóíðum.

Lyfið getur valdið verulegri og hugsanlega banvænni öndunarbælingu (minnkaðri öndunargetu) hjá börnum og fólki sem ekki er haldið fíkn sem tekur það inn fyrir slysni eða viljandi.

- **Svefntengdar öndunartruflanir**
Suboxone getur valdið svefntengdum öndunartruflunum eins og kæfisvefni (öndunarhlé í svefni) og svefntengdum súrefnisskortum (lágt súrefnisgildi í blóðinu). Einkennin geta m.a. verið öndunarhlé í svefni, vaknað upp um nætur vegna mæði, erfiðleikar við að ná óslitnum svefni eða óhófleg syfja að degi til. Ef þú eða einhver annar tekur eftir þessum einkennum skaltu hafa samband við lækinn. Læknirinn gæti íhugað skammtaminnkun.

- **Ávanabinding**
Lyfið getur valdið ávanabindingu.
- **Fráhvarfseinkenni**
Lyfið getur valdið fráhvarfseinkennum ópíóíða ef það er tekið of fljótt eftir töku ópíóíða. Líða þurfa að minnsta kosti 6 klst. frá notkun ópíóíða með skammtavirkni (t.d. morfíns, heróíns) og að minnsta kosti 24 klst. frá notkun ópíóíða með langtímavirkni eins og metadóns.

Lyfið getur einnig framkallað fráhvarfseinkenni ef notkun þess er hætt skyndilega. Sjá kafla 3, „Ef hætt er að nota Suboxone“.

- **Lifrarskaði**
Tilkynnt hefur verið um lifrarskaða eftir inntöku Suboxone, einkum þegar lyfið er misnotað. Slíkt getur líka verið vegna veirusýkinga (t.d. langvinnrar lifrabólgu C), misnotkunar á áfengi, lystarstoli eða notkunar á öðrum lyfjum sem geta skaðað lifrina (sjá kafla 4). **Hugsanlegt er að læknirinn láti taka blóðprufur reglulega til að fylgjast með ástandi lifrarinnar. Láttu lækninn vita áður en meðferð með Suboxone er hafin ef þú átt við lifrarsjúkdóma að stríða.**
- **Blóðþrýstingur**
Lyfið getur valdið því að blóðþrýstingur fellur skyndilega, þannig að þig sundlar ef þú stendur upp of hratt og hefur setið eða legið fyrir.

- **Greining á ótengdum sjúkdómum**

Lyfið getur falið verki sem geta verið einkenni og hjálpað til við greiningu á tilteknum sjúkdómum. Þú verður að segja læknum frá því að þú takir þetta lyf.

Börn og unglingar

Ekki má gefa lyfið börnum og unglingum yngri en 15 ára. Ef þú ert á aldrinum 15 til 18 ára gæti lækurinn fylgst nánar með þér meðan á meðferð stendur vegna skorts á upplýsingum um þennan aldurshóp.

Notkun annarra lyfja samhliða Suboxone

Látið lækurinn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Sum lyf geta magnað upp aukaverkanir af völdum Suboxone, sem geta verið alvarlegar. Ekki taka önnur lyf á meðan Suboxone er notað án þess að ráðfæra þig við lækurinn, sér í lagi eftirfarandi lyf:

- **Benzódíazepín** (notuð við kvíða eða svefnröskunum) eins og díazepam, temazepam eða alprazolam. Samhliða notkun Suboxone og róandi lyfja svo sem benzódíazepína eða skyldra lyfja eykur hættuna á svefnhöfða, öndunarerfiðleikum (öndunarbælingu), dái og getur verið lífshættuleg. Því skal eingöngu íhuga samhliða notkun þegar önnur meðferðarúrræði eru ekki möguleg.
Ef lækurinn ávísar Suboxone samt sem áður ásamt róandi lyfjum þarf að takmarka skammt og tímalengd samhliða meðferðar.
Láttu lækurinn þinn vita um öll róandi lyf sem þú tekur og fylgdu skammtaráðleggingum læknisins nákvæmlega. Gagnlegt gæti verið að biðja vini eða ættingja um að vera meðvitaðir um einkennin sem lýst er hér að ofan. Hafðu samband við lækurinn ef þú færð slík einkenni.
- Gabapentín eða pregabalín til meðferðar við flogaveiki eða verkjum vegna taugakvilla (taugaverkjum).
- **Önnur lyf sem geta hugsanlega valdið syfju sem eru notuð við kvillum eins og kvíða, svefnleysi, krömpum/flogum, verkjum.** Slík lyf geta dregið úr snerpu og valdið erfiðleikum við að aka og nota vélar. Þau geta einnig haft bælandi áhrif á miðtaugakerfið, sem er mjög alvarlegt. Hér að neðan er listi yfir slík lyf:
 - Önnur lyf sem innihalda ópíóíða eins og metadón, tiltekin verkjalyf og hóstabælandi lyf.
 - Þunglyndislyf (notuð til að meðhöndla þunglyndi) eins og ísókarboxazíð, fenelzín, selegilín, tranýlsýprómín og valpróat geta aukið áhrif lyfsins.
 - Róandi H1 viðtakablokkar (notaðir til að meðhöndla ofnæmisviðbrögð) eins og dífenhýdramín og klórphenamín.
 - Barbítúröt (notuð sem svefnlyf eða sem róandi lyf) eins og fenóbarbítal, sekóbarbítal.
 - Sefandi lyf (notuð sem svefnlyf eða sem róandi lyf) eins og klóralhýdrat.
- **Þunglyndislyf** svo sem móklóbemíð, tranýlcypromín, cítalópram, escítalópram, flúoxetín, fluvoxamín, paroxetín, sertralín, duloxetín, venlafaxín, amitríptýlín, doxepín, eða trímípramín. Þessi lyf geta haft milliverkanir við Suboxone og þú gætir fundið fyrir einkennum eins og ósjálfráðum og taktbundnum vöðvasamdrætti þar með talið í vöðvunum sem stjórna hreyfingum augans, æsingi, ofskynjunum, dái, óhóflegri svitamyndun, skjálfta, ýktum vöðvaviðbrögðum, aukinni vöðvaspennu og líkamshita yfir 38°C. Hafðu samband við lækurinn ef þú færð slík einkenni.
- Klónidín (notað til að meðhöndla háan blóðþrýsting) getur dregið áhrif lyfsins á langinn.
- Andretróveirulyf (notuð til að meðhöndla HIV) t.d. rítonavír, neflínávír og indínávír geta aukið áhrif lyfsins.
- Tiltekin sveppalyf (notuð til að meðhöndla sveppasýkingar) t.d. ketókónazól, ítrakónazól og ákveðin sýklalyf geta aukið þann tíma sem lyfið er virkt.

- Tiltekin lyf geta dregið úr áhrifum Suboxone. Á meðal slíkra lyfja eru lyf við flogaveiki (eins og karbamazepín og fenýtóín) og lyf sem notuð eru til að meðhöndla berkla (rifampisín).
- Naltrexón og nalmefen (lyf notuð til að meðhöndla fíknisjúkdóma) geta hindrað meðferðaráhrif Suboxone. Ekki skal taka þau á sama tíma og Suboxone, þar sem skyndileg, langvarandi og mikil fráhvarfseinkenni geta komið fram.

Notkun Suboxone með mat, drykk eða áfengi

Ekki drekka áfengi meðan á meðferð með lyfinu stendur. Áfengi getur aukið svefnhöfða og hættuna á öndunarbílun ef það er tekið samhliða Suboxone. Ekki kyngja eða neyta fæðu eða drykkjar fyrir en flagan hefur leyst upp að fullu.

Meðganga, brjóstagið og frjósemi

Láttu lækinn vita um meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð. Áhættan af því að nota Suboxone hjá konum á meðgöngu er ekki þekkt. Læknirinn ákveður hvort halda skuli meðferðinni áfram með öðru lyfi.

Notkun lyfja eins og Suboxone á meðgöngu, sér í lagi á síðari hluta meðgöngu, getur valdið fráhvarfseinkennum, þ.m.t. öndunarerfiðleikum hjá nýburanum. Þetta getur komið fram nokkrum dögum eftir fæðingu.

Ekki hafa barn á brjósti meðan á meðferð með lyfinu stendur, þar sem búprenorfin skilst út í brjóstamjól.

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyf eru notuð.

Akstur og notkun véla

Ekki aka, hjóla, nota tæki eða vélar eða framkvæma hættulegar athafnir fyrir en þú veist hvaða áhrif lyfið hefur á þig. Suboxone getur valdið syfju, sundli eða skert hugsun þína. Þetta getur gerst oftast á fyrstu vikum meðferðar þegar verið er að breyta lyfjaskammtinum, en getur einnig gerst ef þú drekkur áfengi eða tekur önnur róandi lyf á sama tíma og þú ert að taka Suboxone.

Suboxone inniheldur maltítól, sólsetursgult (E110) og natríum.

Suboxone inniheldur maltítólvökva. Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er notað.

Suboxone inniheldur sólsetursgult (E110), sem getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri flögu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Suboxone

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Meðferðinni er ávísað og henni er stjórnað af læknum sem hafa reynslu í meðferð lyfjafíknar.

Læknirinn mun ákvarða besta lyfjaskammtinn fyrir þig. Meðan á meðferð stendur getur læknirinn aðlagð lyfjaskammtinn eftir svörum við meðferðinni.

Upphaf meðferðar

Ráðlagður upphafsskammtur handa fullorðnum og unglingum eldri en 15 ára er venjulega tvær 2 mg/0,5 mg Suboxone tungurótarflögur eða ein 4 mg/1 mg Suboxone tungurótarflaga.

Þennan skammt má endurtaka allt að tvisvar á degi 1 samkvæmt þörfum þínum.

Greinileg merki um fráhvarf þurfa að vera til staðar áður en þú færð fyrsta skammtinn af Suboxone. Læknirinn mun segja þér hvenær þú átt að taka fyrsta skammtinn.

- Meðferð með Suboxone hafin á meðan þú ert **háð/ur heróíni**

Ef þú ert háð/ur heróíni eða skammvirkum ópíóíða, skaltu taka fyrsta skammtinn þegar fráhvarfseinkenni koma fram, **að minnsta kosti 6 klst. eftir að þú notaðir síðast ópíóíða.**

- Meðferð með Suboxone hafin á meðan þú ert **háð/ur metadóni**

Ef þú hefur tekið metadón eða langverkandi ópíóíða, er ráðlagt að minnka skammt metadóns í minna en 30 mg/dag áður en meðferð með Suboxone er hafin. Taka skal fyrsta skammtinn af Suboxone þegar fráhvarfseinkenni koma fram, og **að minnsta kosti 24 klst. eftir að þú notaðir síðast metadón.**

Skammtaaðlögun og viðhaldsmeðferð: Fyrstu dagana eftir að meðferðin var hafin gæti læknirinn aukið skammt Suboxone í samræmi við þarfir þínar. Leitaðu til læknisins eða lyfjafræðings ef þú telur að áhrif Suboxone séu of öflug eða of væg. **Hámarksdagsskammtur er 24 mg af búprenorfíni.**

Eftir árangursríka meðferð áttu kost á því í samráði við lækninn að minnka skammtinn smátt og smátt í minni viðhaldsskammt.

Hvernig nota á Suboxone

- Taktu skammtinn einu sinni á dag, um það bil á sama tíma.
- Mælt er með því að þú vætir munninn áður en þú tekur flöguna.
- Settu tungurótarflöguna undir tunguna (til notkunar undir tungu) eða innan á kinnina (til notkunar út í kinn) samkvæmt ráðleggingum læknisins. Tryggðu að flögurnar skarist ekki.
- Láttu flögurnar vera undir tungunni eða innan á kinninni þar til þær hafa **leyst upp að fullu.**
- **Ekki tryggja eða kyngja** flögunni, þar sem lyfið mun ekki verka og þú getur fengið fráhvarfseinkenni.
- Ekki neyta fæðu eða drykkjar fyrr en flagan hefur leyst upp að fullu.
- Ekki kljúfa flöguna né deila henni í minni skammta.

Hvernig taka á flöguna úr skammtapokanum

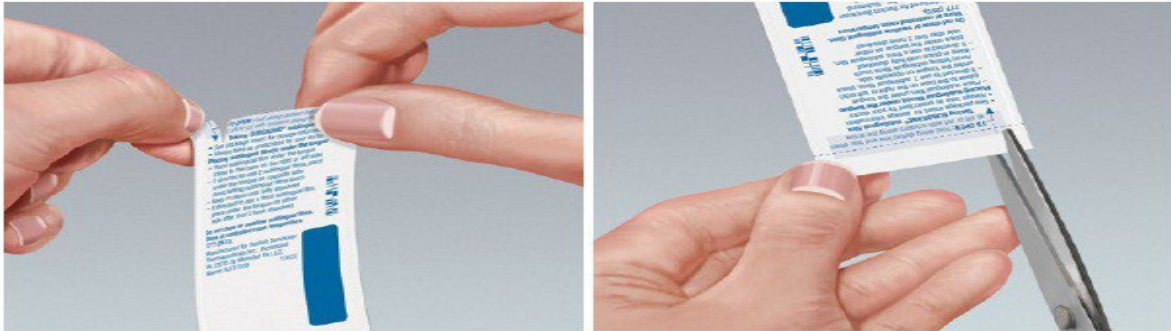
Hver Suboxone flaga kemur í innsigliðum barnheldum skammtapoka. Ekki opna skammtapokann fyrr en þú ert tilbúin/n til að nota flöguna.

Til að opna skammtapokann skaltu finna punktalínuna sem liggur meðfram efstu brún skammtapokans og brjóta brún skammtapokans meðfram punktalínunni (sjá mynd 1).



Mynd 1

- Þegar skammtapokinn er brotinn meðfram punktalínunni sést í rifrönd í gegnum samanbrotnu brún skammtapokans, sem síðan er hægt að rífa í áttina sem örin bendir.
- Að öðrum kosti má klippa skammtapokann með skærum meðfram örinni (sjá mynd 2).



Mynd 2

Farga skal flögunni ef skammtapokinn er skemmdur.

Hvernig setja á flöguna undir tunguna (til notkunar undir tungu):

Drekktu fyrst vatn til að væta munninn. Það auðveldar flögunni að leysast upp. Haltu síðan um ytri brúnir flögunnar á milli tveggja fingra og settu flöguna undir tunguna, nálægt tungurótinni, annað hvort vinstra eða hægri megin (sjá mynd 3).



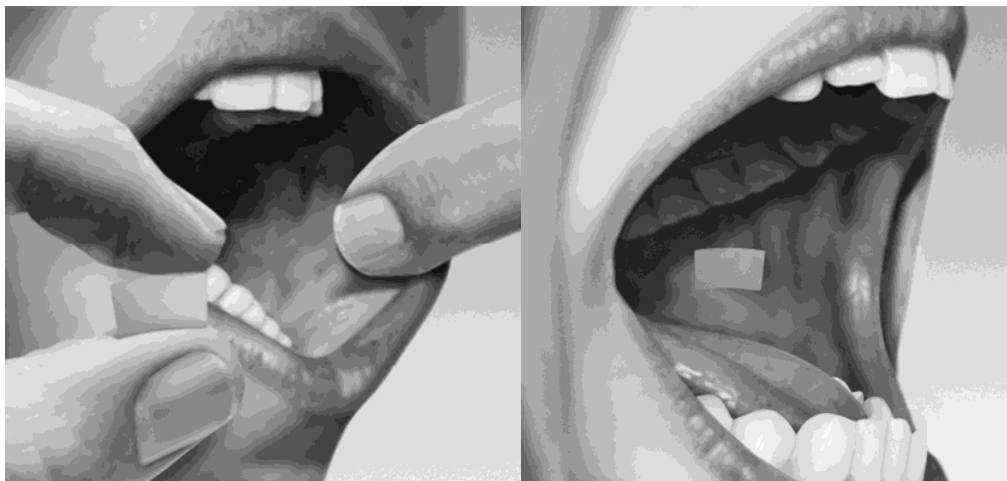
Mynd 3

Ef lækurinn segir þér að taka tvær flögur í einu, skaltu setja hina flöguna undir tunguna á gagnstæðri hlið. Tryggðu að flögurnar skarist ekki.

Ef lækurinn segir þér að taka þriðju flöguna, skaltu setja hana undir tunguna öðru hvoru megin eftir að fyrstu tvær flögurnar hafa leyst upp.

Hvernig setja á flögu út í kinnina (til notkunar út í kinn):

Drekktu vatn til að væta munninn. Haltu um ytri brúnir flögunnar á milli tveggja fingra og settu eina flögu út í hægri eða vinstri kinnina (sjá mynd 4).



Mynd 4

Ef lækinn segir þér að taka tvær flögur í einu, skaltu setja hina flöguna út í kinnina á gagnstæðri hlið: þetta tryggir að flögurnar skarist ekki. Ef lækinn segir þér að taka þriðju flöguna, skaltu setja hana hægra eða vinstra megin út í kinnina eftir að fyrstu tvær flögurnar hafa leyst upp.

Ef tekinn er stærri skammtur af Suboxone en mælt er fyrir um

Leitaðu tafarlaust læknishjálpar ef þú eða einhver annar tekur of mikið af lyfinu.

Ofskömmun Suboxone getur valdið alvarlegum og lífshættulegum öndunarerfiðleikum.

Einkenni ofskömmunar geta m.a. verið syfja og ósamhæfð eða hæg viðbrögð, þokusýn og/eða þvoglumælg. Hugsanlegt er að þú eigir í erfiðleikum með að hugsa skýrt og andir mun hægari en eðlilegt er.

Ef gleymist að taka Suboxone

Láttu lækinn vita eins fljótt og hægt er ef þú gleymir skammti.

Ef hætt er að nota Suboxone

Sé meðferð hætt skyndilega, getur það framkallað fráhrarfseinkenni. Hugsanlega má minnka skammtinn af Suboxone enn frekar undir nákvæmu eftirliti læknisins og að lokum hætta inntöku lyfsins, en það fer eftir ástandi þínu. Ekki breyta meðferðinni á neinn hátt og ekki hætta meðferð án samþykkis frá læknum sem meðhöndlar þig.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Láttu lækinn vita tafarlaust eða leitaðu umsvifalaust læknishjálpar ef þú finnur fyrir eftirfarandi aukaverkunum:

- þota í andliti, vörum, tungu eða koki sem veldur erfiðleikum við að kyngja eða anda, verulegum ofsakláða. Slíkt gæti verið einkenni um lífshættuleg ofnæmisviðbrögð.
- syfju og ósamhæfðum viðbrögðum, þokusýn, þvoglumælg, óskýrri hugsun eða mun hægari öndun en venjulega.
- verulegri þreytu, kláða ásamt gulnun húðar og augna. Slíkt gætu verið einkenni um lifrarskaða.
- þú sérð eða heyrir eitthvað sem ekki er raunverulegt (ofskynjanir).

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá meira en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

Svefnleysi, hægðatregða, ógleði, óhófleg svitamyndun, höfuðverkur, lyfjafráhrarfsheilkenni.

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):
Þyngdartap, þroti í höndum og fótum, svefnhöfði, kvíði, taugaóstyrkur, náladofi, þunglyndi, minnkuð kynhvöt, aukin vöðvaspenna, óeðlileg hugsun, aukin táramyndun (vot augu) eða annar tárakvilli, andlitsroði, hækkaður blóðþrýstingur, mígreni, nefrennsli, særindi í hálsi og sársauki við kyngingu, aukinn hósti, meltingarónot eða önnur óþægindi í maga, niðurgangur, roði í munni, óeðlileg lifrarstarfsemi, vindgangur, uppköst, útbrot, kláði, ofsakláði, verkur, liðverkur, vöðvaverkur, fótleggjakrampar (vöðvakrampar), erfiðleikar við að ná eða viðhalda stinningu, óeðlileg þvaglát, kvíðverkur, bakverkur, máttleysi, sýking, kuldahrollur, brjóstverkur, hiti, flensulík einkenni, almenn vanlíðan, áverki af völdum slysa vegna skertrar snerpu eða samhæfingar, yfirliðskennd, sundl.
Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):
Eitlastækkar, æsingur, skjálfti, óeðlilegir draumar, óhófleg vöðvavirkni, sjálfshvarf (að finnast maður ekki vera maður sjálfur), ávanabinding lyfja, minnisleysi (minnistruflun), áhugaleysi, athyglisruflun, ýkt vellíðunartilfinning, krampi (flog), taltruflun, smækkuð sjáöldur, erfiðleikar við þvaglát, þokusýn, augnbólga eða sýking, hraður eða hægur hjartsláttur, lágur blóðþrýstingur, hjartsláttarónot, hjartaáfall, þrengsli fyrir brjósti, mæði, astmi, geispi, munnvandamál (sár, blöðrur, dofi, náladofi, þroti eða verkur), mislitun eða verkur í tungu, gelgjubólur, hnúður í húð, hárlos, þurr eða flagnandi húð, liðbólga, þvagfærasýking, óeðlilegar blóðprufur, blóð í þvagi, óeðlilegt sáðlát, tíða- eða leggangatengd vandamál, nýrnasteinn, prótein í þvagi, sársaukafull eða erfið þvaglát, næmi fyrir hita eða kulda, hitaslag, ofnæmisviðbrögð, lystarleysi, óvildartilfinning, víma.
Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):
skyndilegt fráhrarfsheilkenni sökum þess að Suboxone er tekið of fljótt eftir notkun ólöglegra ópíóða, lyfjafráhrarfsheilkenni hjá nýburum, hæg eða erfið öndun, tannskemmdir, lifrarskaði með eða án gulu, ofskynjanir, þroti í andliti og koki eða lífshættuleg ofnæmisviðbrögð, blóðþrýstingsfall þegar staðið upp eftir að hafa setið eða legið út af, sem veldur sundli, erting eða bólga í munni, þar með talið undir tungu.

Misnotkun lyfsins með því að sprauta því í æð getur valdið fráhrarfsseinkennum, sýkingum, öðrum húðviðbrögðum og hugsanlega alvarlegum lifrarvandamálum (sjá Varnaðarorð og varúðarreglur).

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig**, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Suboxone

Geymið lyfið þar sem börn eða aðrir fjölskyldumeðlimir hvorki ná til né sjá. **Það getur valdið þeim alvarlegum skaða og verið banvænt fyrir einstaklinga sem taka lyfið fyrir slysi, eða af ásettu ráði þegar lyfinu hafi ekki verið ávísað fyrir þá.**

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og skammtapokanum.

Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið við lægri hita en 25°C.

Suboxone verið eftirsóknarvert hjá fólki sem misnotar lyfseðilsskyld lyf. Geymið lyfið á öruggum stað til varnar gegn þjófnaði.

Geymið skammtapokann á öruggum stað.

Opnið skammtapokann aldrei fyrirfram.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Suboxone inniheldur

- Virku innihaldsefnin eru búprenorfín og naloxón.
Hver 2 mg/0,5 mg flaga inniheldur 2 mg af búprenorfíni (sem hýdróklóríð) og 0,5 mg af naloxóni (sem hýdróklóríð tvíhýdrat).
Hver 4 mg/1 mg flaga inniheldur 4 mg af búprenorfíni (sem hýdróklóríð) og 1 mg af naloxóni (sem hýdróklóríð tvíhýdrat).
Hver 8 mg/2 mg flaga inniheldur 8 mg af búprenorfíni (sem hýdróklóríð) og 2 mg af naloxóni (sem hýdróklóríð tvíhýdrat).
Hver 12 mg/3 mg flaga inniheldur 12 mg af búprenorfíni (sem hýdróklóríð) og 3 mg af naloxóni (sem hýdróklóríð tvíhýdrat).
- Önnur innihaldsefni eru makrógól, maltítólvökvi, náttúrulegt límónubragð, hýprómellósi, sítrónusýra, asesúlfam kalíum, natríumsítrat, sólsetursgult (E110) og hvítt bleki.

Lýsing á útliti Suboxone og pakkingastærðir

Suboxone 2 mg/0,5 mg tungurótarflögur eru appelsínugular rétthyrndar flögur í stærðinni 22,0 mm × 12,8 mm, með áprentuðu „N2“ með hvítu bleki.

Suboxone 4 mg/1 mg tungurótarflögur eru appelsínugular rétthyrndar flögur í stærðinni 22,0 mm × 25,6 mm, með áprentuðu „N4“ með hvítu bleki.

Suboxone 8 mg/2 mg tungurótarflögur eru appelsínugular rétthyrndar flögur í stærðinni 22,0 mm × 12,8 mm, með áprentuðu „N8“ með hvítu bleki.

Suboxone 12 mg/3 mg tungurótarflögur eru appelsínugular rétthyrndar flögur í stærðinni 22,0 mm × 19,2 mm, með áprentuðu „N12“ með hvítu bleki.

Flögunum er pakkað í stakan skammtapoka.

Pakkingastærðir: öskjur sem innihalda 7 × 1, 14 × 1 og 28 × 1 flögu.

Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublin 2
D02 DK44
Írland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í {mánuður ÁÁÁÁ}.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

Viðauki IV

Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum markaðsleyfanna

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir búprenorfín/naloxón, eru vísindalegar niðurstöður PRAC svohljóðandi:

Í ljósi fyrirbyggjandi upplýsinga um milliverkanir milli ópíóíða og gabapentínóíða úr birtum greinum, í ljósi líklegs verkunarháttar og með tilliti til núverandi varnaðarorða í lyfjaupplýsingunum um önnur lyf sem innihalda ópíóíða, er það álit PRAC að orsakasamband milli búprenorfíns/naloxóns og milliverkunar við gabapentínóíð sé að minnsta kosti raunhæfur möguleiki. Niðurstaða PRAC er að upplýsingum um lyf sem innihalda búprenorfín/naloxón skuli breytt í samræmi við það.

Í ljósi fyrirbyggjandi upplýsinga úr birtum greinum og aukaverkanatilkyningum um tannskemmdir, þ.m.t. í sumum tilvikum í nánu samhengi í tíma og í ljósi líklegs verkunarháttar, telur PRAC að orsakasamband milli búprenorfíns/naloxóns og tannskemmda sé að minnsta kosti raunhæfur möguleiki. Niðurstaða PRAC er að upplýsingum um lyf sem innihalda búprenorfín/naloxón skuli breytt í samræmi við það.

Í ljósi fyrirbyggjandi upplýsinga úr birtum greinum og aukaverkanatilkyningum um eitrun hjá börnum og dauðsföll og í ljósi líklegs verkunarháttar, telur PRAC að orsakasamband milli búprenorfíns/naloxóns og eitrunar hjá börnum og dauðsfalla sé að minnsta kosti raunhæfur möguleiki. Niðurstaða PRAC er að fylgiseðli lyfja sem innihalda búprenorfín/naloxón skuli breytt í samræmi við það.

Eftir að hafa farið yfir PRAC-tilmælin, samþykkir CHMP heildarniðurstöður PRAC og forsendur fyrir tilmælunum.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir búprenorfín/naloxón, telur CHMP að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda búprenorfín/naloxón sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CHMP mælir með því að skilmálum markaðsleyfanna (eins eða fleiri) skuli breytt.