

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Suboxone 2 mg/0,5 mg sublingvaltabletter

Hver sublingvaltablett inneholder 2 mg buprenorfin (som hydroklorid) og 0,5 mg nalokson (som hydrokloriddihydrat).

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver sublingvaltablett inneholder 42 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

Suboxone 8 mg/2 mg sublingvaltabletter

Hver sublingvaltablett inneholder 8 mg buprenorfin (som hydroklorid) og 2 mg nalokson (som hydrokloriddihydrat).

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver sublingvaltablett inneholder 168 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

Suboxone 16 mg/4 mg sublingvaltabletter

Hver sublingvaltablett inneholder 16 mg buprenorfin (som hydroklorid) og 4 mg nalokson (som hydrokloriddihydrat).

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver sublingvaltablett inneholder 156,64 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Sublingvaltablett

Suboxone 2 mg/0,5 mg sublingvaltabletter

Hvite sekskantede bikonvekse tabletter på 6,5 mm, preget med "N2" på den ene siden.

Suboxone 8 mg/2 mg sublingvaltabletter

Hvite sekskantede bikonvekse tabletter på 11 mm, preget med "N8" på den ene siden.

Suboxone 16 mg/4 mg sublingvaltabletter

Hvite runde bikonvekse tabletter på 10,5 mm, preget med "N16" på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Substitusjonsbehandling mot avhengighet av opioider innenfor rammen av medisinsk, sosial og psykologisk behandling. Hensikten med komponenten nalokson er å hindre intravenøst misbruk. Behandling med Suboxone er indisert til voksne og ungdom over 15 år som har samtykket i å bli behandlet for sin avhengighet.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen må foregå under tilsyn av lege med erfaring innen behandling av opiatavhengighet.

Forholdsregler som må tas før oppstart

Før behandlingen startes skal det tas hensyn til hvilken type opioidavhengighet (lang- eller korttidsvirkende opioid), hvor lenge det er siden forrige gang opioider ble brukt, og graden av opioidavhengighet. For å unngå å fremkalle abstinens bør oppstart med buprenorfin/nalokson eller buprenorfin kun foretas når objektive og klare tegn på abstinens kan påvises (vist ved hjelp av f.eks. en poengsum som indikerer mild til moderat abstinens på den validerte COWS-skalaen (Clinical Opioid Withdrawal Scale)).

- For pasienter som er avhengige av heroin eller korttidsvirkende opioider, skal den første dosen av buprenorfin/nalokson tas når tegn på abstinens oppstår, men ikke mindre enn 6 timer siden pasienten sist brukte opioider.
- For pasienter som får metadon skal metadondosen reduseres til maksimalt 30 mg/dag før terapi med buprenorfin/nalokson påbegynnes. Den lange halveringstiden til metadon bør tas i betraktning når behandling med buprenorfin/nalokson påbegynnes. Den første dosen med buprenorfin/nalokson bør tas først når tegn på abstinens oppstår, men ikke mindre enn 24 timer etter at pasienten sist brukte metadon. Buprenorfin kan utløse abstinenssymptomer hos pasienter med metadonavhengighet.

Dosering

Startbehandling (oppstart)

Anbefalt startdose for voksne og ungdom over 15 år er 4 mg/1 mg, og kan gjentas opptil en maksimaldose på 12 mg/3 mg på dag 1 for å minimere uønskede abstinenssymptomer og beholde pasienten på behandling.

Under oppstart av behandlingen anbefales daglig tilsyn av administreringen for å sikre riktig sublingval plassering av dosen, og for å observere pasientens respons på behandlingen som en veiledning til effektiv dosetitrering i henhold til klinisk effekt.

Dosestabilisering og vedlikeholdsbehandling

Etter behandlingsstart på dag 1, skal pasienten raskt stabiliseres på en vedlikeholdsdose ved titrering til en dose som beholder pasienten på behandling og undertrykker opioidabstinenseffekter, og som styres av revurdering av den kliniske og psykologiske statusen til pasienten. Maksimal daglig dose skal ikke overstige 24 mg buprenorfin.

Under vedlikeholdsbehandling kan det være nødvendig å re-stabilisere pasienten regelmessig på en ny vedlikeholdsdose, som respons på endringer i pasientens behov.

Mindre enn daglig dosering

Etter at tilfredsstillende stabilisering er oppnådd kan doseringsfrekvensen av Suboxone reduseres til dosering annenhver dag, tilsvarende to ganger den individuelt titrerte dosen. For eksempel kan en pasient stabilisert på en daglig dose på 8 mg/2 mg gis 16 mg/4 mg annenhver dag, og ingen dose på dagene imellom. Hos noen pasienter kan doseringsfrekvensen av Suboxone reduseres til 3 ganger i uken (for eksempel mandag, onsdag og fredag) etter at tilfredsstillende stabilisering er oppnådd. Dosen på mandag og onsdag bør være to ganger den individuelt titrerte daglige dosen, og dosen på fredag bør være tre ganger den individuelt titrerte daglige dosen, uten dosering på dagene imellom. Dosen som gis på én enkelt dag skal likevel ikke overstige 24 mg buprenorfin. Dette regimet vil ikke nødvendigvis passe for pasienter som har behov for en titrert dose > 8 mg/dag.

Medisinsk nedtrapping

Etter at tilfredsstillende stabilisering er oppnådd kan dosen gradvis reduseres til en lavere vedlikeholdsdose, dersom pasienten samtykker. I enkelte gunstige tilfeller kan behandlingen seponeres. Tilgjengelige styrker av sublingvaltabletter på 2 mg/0,5 mg og 8 mg/2 mg gjør det mulig å trappe ned dosen. Til pasienter som kan trenge en lavere buprenorfindose, kan 0,4 mg sublingvaltablett brukes. Pasienter bør holdes under tilsyn etter medisinsk nedtrapping grunnet faren for tilbakefall.

Bytte mellom buprenorfin og buprenorfin/nalokson

Ved sublingval bruk har buprenorfin/nalokson og buprenorfin tilsvarende kliniske effekter og kan brukes om hverandre. Før bytte mellom buprenorfin/nalokson og buprenorfin skal imidlertid lege og pasient avtale dette, og pasienten skal overvåkes i tilfelle det blir behov for å justere dosen igjen.

Bytte mellom sublingvaltablett og -film (hvis relevant)

Pasienter som bytter mellom Suboxone sublingvaltabletter og Suboxone film bør starte med samme dose som det tidligere administrerte legemidlet. Dosejustering kan imidlertid være nødvendig ved bytte mellom legemidler. På grunn av mulig høyere relativ biotilgjengelighet fra Suboxone film sammenlignet med Suboxone sublingvaltabletter, bør pasienter som bytter fra sublingvaltabletter til film overvåkes for overdosering. Pasienter som bytter fra film til sublingvaltabletter skal overvåkes for abstinens eller andre indikasjoner på underdosering. I kliniske studier var ikke farmakokinetikken til alle dosestyrker og -kombinasjoner av Suboxone film konsekvent tilsvarende de respektive dosestyrkene av Suboxone sublingvaltabletter (se pkt. 5.2). Pasienter som bytter mellom Suboxone film og Suboxone sublingvaltabletter bør overvåkes i tilfelle det blir behov for å justere dosen igjen. Kombinasjon av ulike formuleringer eller veksling mellom film- og sublingvaltablettformuleringer anbefales ikke.

Spesielle populasjoner

Eldre

Sikkerhet og effekt av buprenorfin/nalokson hos eldre pasienter over 65 år har ikke blitt fastslått. Ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Nedsatt leverfunksjon

Siden farmakokinetikken til buprenorfin/nalokson kan endres hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, anbefales lavere startdoser og forsiktig dosetitrering hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Buprenorfin/nalokson er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Endring av dosen av buprenorfin/nalokson er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Forsiktighet anbefales ved behandling av pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/minutt) (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av buprenorfin/nalokson hos barn under 15 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Legen må advare pasientene om at sublingval bruk er den eneste effektive og trygge administrasjonsmåten for dette legemidlet (se pkt. 4.4). Tabletten skal legges under tungen til den er helt oppløst. Pasienten skal ikke svelge eller innta mat eller drikke før tabletten er fullstendig oppløst.

Dosen kan bestå av flere Suboxone-tabletter av ulike styrker som kan tas samtidig eller fordelt på to porsjoner. Den andre porsjonen skal tas like etter at den første er oppløst.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1

Alvorlig nedsatt lungefunksjon

Alvorlig nedsatt leverfunksjon

Akutt alkoholisme eller *delirium tremens*.

Samtidig administrasjon av opioidantagonister (naltrekson, nalmeften) til behandling av alkohol- eller opioidavhengighet

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Feilbruk, misbruk og uhensiktsmessig bruk

Buprenorfin kan brukes feil eller misbrukes på samme måte som andre opioider, lovlig eller ulovlig. Overdosering, spredning av blodbårne virusinfeksjoner eller lokaliserte og systemiske infeksjoner, respirasjonshemming og leverskade er noen av risikoene ved feilbruk og misbruk. Misbruk av buprenorfin hos andre enn den tiltenkte pasienten utgjør en tilleggsrisiko for at nye stoffavhengige personer tar i bruk buprenorfin som hovedlegemiddel for sitt misbruk, og kan forekomme dersom legemidlet distribueres for ulovlig bruk fra den aktuelle pasienten selv, eller dersom legemidlet ikke er sikret mot tyveri.

Suboptimal behandling med buprenorfin/nalokson kan føre til at legemidlet brukes feil av pasienten, som igjen kan føre til overdosering eller frafall fra behandlingen. En pasient som er underdosert på buprenorfin/nalokson, kan fortsette å motvirke ukontrollerte abstinenssymptomer ved å selvmedisinere seg med opioider, alkohol eller andre beroligende midler som benzodiazepiner.

For å minimere risikoen for feilbruk, misbruk og uhensiktsmessig bruk, bør legen ta nødvendige forholdsregler ved foreskriving og utdeling av buprenorfin, slik som å unngå å skrive ut flere doser tidlig i behandlingen, og gjennomføre oppfølgingsbesøk med klinisk overvåking av pasienten i henhold til pasientens behov.

Kombinasjonen av buprenorfin og nalokson i Suboxone er ment å hindre feilbruk og misbruk av buprenorfin. Intravenøst eller intranasalt misbruk av Suboxone forventes å være mindre sannsynlig enn for kun buprenorfin, siden naloksonet i dette legemidlet kan fremkalle abstinens hos pasienter som er avhengige av heroin, metadon eller andre opioider.

Søvnrelaterte pusteforstyrrelser

Opioider kan forårsake søvnrelaterte pusteforstyrrelser, inkludert sentral søvnapné (CSA) og søvnrelatert hypoksemi. Bruk av opioider øker risikoen for CSA på en doseavhengig måte. Hos pasienter med CSA skal reduksjon av opioiddosen vurderes.

Respirasjonshemming

En rekke dødsfall som følge av respirasjonshemming har blitt rapportert, spesielt i tilfeller der buprenorfin ble brukt samtidig med benzodiazepiner (se pkt. 4.5) eller når buprenorfin ikke ble brukt i henhold til legens anvisninger. Det har også blitt rapportert om dødsfall i sammenheng med samtidig bruk av buprenorfin og andre midler som gir sentralnervøs hemming, som alkohol og andre opioider. Hvis buprenorfin administreres til ikke-opioidavhengige personer som ikke har toleranse overfor opioideffekter, kan potensielt dødelig respirasjonshemming forekomme.

Dette legemidlet bør brukes med forsiktighet hos pasienter med astma eller nedsatt lungefunksjon (f.eks. kronisk obstruktiv lungesykdom, cor pulmonale, nedsatt lungekapasitet, hypoksi, hyperkapni, eksisterende respirasjonshemming eller kyfoskopiose (ryggskjevhet som fører til potensielt pustebesvær)).

Buprenorfin/nalokson kan forårsake alvorlig, muligens dødelig, respirasjonshemming hos barn og ikke-avhengige personer i tilfeller med utilsiktet eller tilsiktet inntak. Pasienter må instrueres om å oppbevare blisterpakningene på et trygt sted, aldri åpne blisterpakningene på forhånd, oppbevare dem utilgjengelig for barn og andre medlemmer av husstanden, og aldri ta dette legemidlet i barns nærvær. Ved utilsiktet inntak eller mistanke om inntak, skal et akuttmottak kontaktes umiddelbart.

CNS-hemming

Buprenorfin/nalokson kan forårsake søvnighet, spesielt når det tas sammen med alkohol eller legemidler som virker hemmende på sentralnervesystemet (slik som benzodiazepiner, beroligende midler, sedativa og hypnotika, se pkt. 4.5 og 4.7).

Risiko ved samtidig bruk av sedative legemidler som benzodiazepiner og beslektede legemidler
Samtidig bruk av buprenorfin/nalokson og sedative legemidler som benzodiazepiner og beslektede legemidler kan medføre sedasjon, respirasjonshemming, koma og dødsfall. På grunn av denne risikoen skal forskrivning sammen med disse sedative legemidlene forbeholdes pasienter som ikke har andre behandlingsalternativer. Dersom det tas en beslutning om å foreskrive buprenorfin/nalokson samtidig med sedative legemidler, skal det brukes laveste effektive dose av sedative legemidler, og behandlingstiden skal være så kort som mulig. Pasientene skal følges tett opp for tegn og symptomer på respirasjonshemming og sedasjon. I denne sammenheng anbefales det sterkt å be pasienter og deres omsorgspersoner være oppmerksomme på disse symptomene (se pkt. 4.5).

Serotonergt syndrom

Samtidig administrering av Suboxone og andre serotonerge legemidler slik som MAO-hemmere, selektive serotoninreopptakshemmere (SSRIer), serotonin- og noradrenalinreopptakshemmere (SNRIer) eller trisykliske antidepressiva kan resultere i serotonergt syndrom, en potensielt livstruende tilstand (se pkt. 4.5).

Dersom samtidig behandling med andre serotonerge legemidler er klinisk nødvendig, er nøye observasjon av pasienten anbefalt, spesielt ved behandlingsstart og ved doseøkninger.

Symptomer på serotonergt syndrom kan være endret mental status, overaktivitet i det autonome nervesystemet, nevromuskulær overaktivitet og/eller gastrointestinale symptomer.

Hvis serotonergt syndrom mistenkes bør dosereduksjon eller seponering av behandlingen vurderes, avhengig av symptomenes alvorlighetsgrad.

Avhengighet

Buprenorfin er en partiell μ (mu)-opioidreseptoragonist, og kronisk tilførsel fører til opioidavhengighet. Dyrestudier og klinisk erfaring har vist at buprenorfin kan føre til avhengighet, men i mindre grad enn en ren agonist som for eksempel morfin.

Brå seponering anbefales ikke da dette kan medføre et abstinenssyndrom som kan oppstå med forsinkelse.

Hepatitt og leverskade

Tilfeller av akutt leverskade har blitt rapportert blant opioidavhengige både i kliniske studier og i bivirkningsrapporter etter markedsføring. Disse hendelsene varierer fra forbigående asymptomatiske levertransaminaseøkninger til enkelttilfeller av leversvikt, levernekrose, hepatorenalt syndrom, leverencefalopati og dødsfall. I mange tilfeller kan allerede eksisterende mitokondriell svikt (genetisk sykdom, leverenzymforstyrrelser, infeksjoner med hepatitt B- eller hepatitt C-virus, alkoholmisbruk, anoreksi, samtidig bruk av andre potensielt levertoksiske legemidler) og pågående injeksjonsbruk av rusmidler ha en forårsakende eller medvirkende rolle. Disse underliggende faktorer må tas i betraktning før buprenorfin/nalokson foreskrives, og under behandling. Ved mistanke om leverpåvirkning er videre biologisk og etiologisk utredning nødvendig. Avhengig av resultatene kan legemidlet seponeres forsiktig slik at man unngår abstinenssymptomer, og for å forhindre tilbakefall til illegale rusmidler. Dersom behandlingen fortsettes, bør leverfunksjonen overvåkes nøye.

Fremkalling av opioidabstinenssyndrom

Ved oppstart av behandling med buprenorfin/nalokson må legen være oppmerksom på buprenorfinns partielle agonistprofil og at dette kan fremkalle abstinens hos opioidavhengige pasienter, spesielt dersom det gis mindre enn 6 timer etter bruk av heroin eller andre korttidsvirkende opioider, eller dersom det gis mindre enn 24 timer etter siste metadondose. Pasienter bør overvåkes tydelig i overgangsperioden fra buprenorfin eller metadon til buprenorfin/nalokson, ettersom abstinenssymptomer har blitt rapportert. For å unngå å fremkalle abstinens bør oppstart med buprenorfin/nalokson foretas når objektive tegn på abstinens er tydelige (se pkt. 4.2).

Abstinenssymptomer kan også være forbundet med suboptimal dosering.

Nedsatt leverfunksjon

Effekten av nedsatt leverfunksjon på farmakokinetikken til buprenorfin og nalokson ble evaluert i en studie utført etter markedsføring. Både buprenorfin og nalokson metaboliseres i stor grad i leveren, og

plasmanivåene av både buprenorfin og nalokson var høyere hos pasienter med moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon sammenlignet med friske forsøkspersoner. Pasienter bør overvåkes for tegn og symptomer på opioidabstinens, toksisitet eller overdosering forårsaket av økte nivåer av nalokson og/eller buprenorfin.

Leverfunksjonsprøver og dokumentasjon av status for virushepatitt anbefales før behandlingen startes. Pasienter som tester positivt for virushepatitt, som tar andre legemidler (se pkt. 4.5) og/eller som har eksisterende leverdysfunksjon, har større risiko for leverskade. Regelmessig overvåkning av leverfunksjonen anbefales (se pkt. 4.4).

Buprenorfin/nalokson bør brukes med forsiktighet hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3 og 5.2). Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon er bruk av buprenorfin/nalokson kontraindisert.

Nedsatt nyrefunksjon

Renal eliminasjon kan forlenges siden 30 % av den administrerte dosen skilles ut gjennom nyrene. Metabolitter av buprenorfin akkumuleres hos pasienter med nyresvikt. Forsiktighet anbefales ved behandling av pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/minutt) (se pkt. 4.2 og 5.2).

CYP3A4-hemmere

Legemidler som hemmer enzymet CYP3A4 kan gi økt konsentrasjon av buprenorfin. Dosereduksjon av buprenorfin/nalokson kan være nødvendig. Pasienter som allerede behandles med CYP3A4-hemmere bør få dosen av buprenorfin/nalokson nøye titrert siden en redusert dose kan være tilstrekkelig for disse pasientene (se pkt. 4.5).

Klasseeffekter

Opioider kan gi ortostatisk hypotensjon hos pasienter som ikke er sengeliggende.

Opioider skal brukes med forsiktighet hos pasienter med hodeskade, intrakranielle skader, andre omstendigheter hvor cerebrospinaltrykket kan øke eller som tidligere har hatt krampeanfallet, da opioider kan øke trykket i cerebrospinalvæsken og forårsake krampeanfallet.

Opioider bør brukes med forsiktighet hos pasienter med hypotensjon, prostatahypertrofi eller urinveisstenose.

Opioidindusert miose, endringer i bevissthetsnivået eller endringer i oppfatningen av smerte som et symptom på sykdom, kan forstyrre pasientevaluering eller diagnostisering eller maskere det kliniske forløpet av samtidig sykdom.

Opioider bør brukes med forsiktighet hos pasienter med myksødem, hypotyreose eller binyrebarkinsuffisiens (f.eks. Addisons sykdom).

Opioider er vist å øke trykket i galleblæren, og bør brukes med forsiktighet hos pasienter med dysfunksjon i gallegangene.

Opioider bør gis med forsiktighet til eldre eller svekkede pasienter.

Samtidig bruk av MAO-hemmere kan føre til økte opioideffekter, basert på erfaring med morfin (se pkt. 4.5).

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

Pediatrik populasjon

Bruk hos ungdom (15 - < 18 år)

På grunn av manglende data for ungdom (15 - < 18 år), bør pasienter i denne aldersgruppen overvåkes enda nøyere under behandlingen.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Buprenorfin/nalokson bør ikke tas sammen med:

- Alkoholholdige drikker eller legemidler som inneholder alkohol, da alkohol øker den sedative effekten av buprenorfin (se pkt. 4.7).

Suboxone bør brukes med forsiktighet sammen med:

- Sedativa som benzodiazepiner og beslektede legemidler
Samtidig bruk av opioider og sedative legemidler som benzodiazepiner og beslektede legemidler øker risikoen for sedasjon, respirasjonshemming, koma og dødsfall på grunn av en additiv CNS-hemmende effekt. Dose og varighet av samtidig bruk av sedative legemidler skal begrenses (se pkt. 4.4). Pasienter må advares om at det er ekstremt farlig å selvadministrere ikke foreskrevne benzodiazepiner mens man bruker dette legemidlet, og de bør også informeres om at samtidig bruk av benzodiazepiner og dette legemidlet kun skal være som anvist av legen (se pkt. 4.4).
- Samtidig bruk av Suboxone og gabapentinoider (gabapentin og pregabalin) kan medføre respirasjonshemming, hypotensjon, uttalt sedasjon, koma eller dødsfall (se pkt. 4.4).
- Andre legemidler som virker hemmende på sentralnervesystemet, andre opioidderivater (f. eks metadon, analgetika og antitussiva), enkelte antidepressiva, sedative H₁-reseptorantagonister, barbiturater, andre anxiolytika enn benzodiazepiner, nevroleptika, klonidin og beslektede substanser: slike kombinasjoner øker hemmingen av sentralnervesystemet. Det reduserte nivået av årvåkenhet kan gjøre bilkjøring og bruk av maskiner farlig.
- I tillegg kan tilstrekkelig analgesi være vanskelig å oppnå ved administrering av en ren opioidagonist til pasienter som får buprenorfin/nalokson. Det er derfor fare for overdosering med en ren agonist, særlig når man prøver å overgå buprenorfins partielle agonisteffekt, eller når plasmanivået av buprenorfin avtar.
- Serotonerge legemidler slik som MAO-hemmere, selektive serotoninreopptakshemmere (SSRIer), serotonin- og noradrenalinreopptakshemmere (SNRIer) eller trisykliske antidepressiva, på grunn av økt risiko for serotonergt syndrom, en potensielt livstruende tilstand (se pkt. 4.4).
- Naltrekson og nalmefen er opioidantagonister som kan blokkere de farmakologiske effektene av buprenorfin. Samtidig administrasjon ved behandling med buprenorfin/nalokson er kontraindisert på grunn av den potensielt farlige interaksjonen som kan gi plutselig innsettende, langvarige og intense opioidabstinenssymptomer (se pkt. 4.3).
- CYP3A4-hemmere: en interaksjonsstudie med buprenorfin og ketokonazol (en potent hemmer av CYP3A4) viste økt C_{max} og AUC (areal under kurven) for buprenorfin (henholdsvis ca. 50 % og 70 %), og i mindre grad, for norbuprenorfin. Pasienter som får Suboxone skal overvåkes nøye, og kan behøve reduksjon av dosen ved kombinasjon med potente CYP3A4-hemmere (f.eks. proteasehemmere som ritonavir, nelfinavir og indinavir, eller azol-antimykotika slik som ketokonazol og itrakonazol, eller makrolidantibiotika).
- CYP3A4-induktorer: Samtidig bruk av CYP3A4-induktorer og buprenorfin kan redusere plasmakonsentrasjonen av buprenorfin, noe som potensielt kan føre til suboptimal behandling

av opioidavhengighet med buprenorfin. Det anbefales at pasienter som får buprenorfin/nalokson overvåkes nøye dersom induktorer (f.eks. fenobarbital, karbamazepin, fenytoin, rifampicin) gis samtidig. Det kan være nødvendig å justere dosen av buprenorfin eller CYP3A4-induktorer tilsvarende.

- Samtidig bruk av MAO-hemmere kan føre til økte opioideffekter, basert på erfaring med morfin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av buprenorfin/nalokson hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se punkt 5.3). Risikoen for mennesker er ukjent.

Bruk av buprenorfin mot slutten av graviditeten kan gi respirasjonshemming hos det nyfødte barnet selv etter kort tids bruk. Langvarig bruk av buprenorfin i løpet av de siste tre månedene av graviditeten kan forårsake et abstinenssyndrom hos det nyfødte barnet (f.eks. hypertoni, neonatal tremor, neonatal uro, myokloni eller kramper). Syndromet er vanligvis forsinket med flere timer til flere dager etter fødselen.

På grunn av den lange halveringstiden til buprenorfin bør det mot slutten av graviditeten vurderes neonatal overvåking i flere dager for å forebygge risiko for respirasjonshemming eller abstinenssyndrom hos nyfødte.

Videre bør bruk av buprenorfin/nalokson under graviditeten vurderes av lege. Buprenorfin/nalokson bør bare brukes under graviditet hvis mulig fordel oppveier mulig risiko for fosteret.

Amming

Det er ukjent om nalokson blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Buprenorfin og dets metabolitter skilles ut i morsmelk hos mennesker. Det er vist at buprenorfin hemmer diegiving hos rotter. Derfor skal amming opphøre under behandling med Suboxone.

Fertilitet

Dyrestudier har vist en reduksjon i fertilitet hos hunndyr ved høye doser (systemisk eksponering > 2,4 ganger human eksponering ved maksimal anbefalt dose på 24 mg buprenorfin, basert på AUC, se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Buprenorfin/nalokson har liten til moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner når det gis til opioidavhengige pasienter. Dette legemidlet kan forårsake døsighet, svimmelhet eller nedsatt tenkeevne, spesielt ved behandlingsstart og dosejustering. Dersom det tas sammen med alkohol eller legemidler som virker hemmende på sentralnervesystemet, vil effekten trolig være mer uttalt (se pkt. 4.4 og 4.5).

Pasienter bør advares mot å kjøre eller bruke farlige maskiner i tilfelle buprenorfin/nalokson påvirker evnen til å utføre slike aktiviteter.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigst rapporterte behandlingsrelaterte bivirkningene i pivotale kliniske studier var forstoppelse og symptomer ofte forbundet med abstinens (dvs. søvnløshet, hodepine, kvalme, hyperhidrose og smerter). Enkelte rapporter om krampeanfoll, oppkast, diaré og forhøyede leverfunksjonsprøver ble ansett som alvorlige.

Bivirkningstabell

Tabell 1 oppsummerer bivirkninger rapportert i pivotale kliniske studier hvor 342 av 472 pasienter (72,5 %) rapporterte bivirkninger, samt bivirkninger rapportert ved overvåkning etter markedsføring.

Frekvensen av mulige bivirkninger angitt nedenfor er definert på følgende måte:

Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 1: Behandlingsrelaterte bivirkninger rapportert i kliniske studier av buprenorfin/nalokson samt ved overvåkning etter markedsføring

Organklasse-system	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
<i>Infeksiøse og parasittære sykdommer</i>		Influensa Infeksjon Faryngitt Rhinnitt	Urinveisinfeksjon Vaginal infeksjon	
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>			Anemi Leukocytose Leukopeni Lymfadenopati Trombocytopeni	
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>			Overfølsomhet	Anafylaktisk sjokk
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>			Redusert appetitt Hyperglykemi Hyperlipidemi Hypoglykemi	
<i>Psykiatriske lidelser</i>	Søvnløshet	Angst Depresjon Redusert libido Nervøsitet Unormale tanker	Unormale drømmer Uro Apati Depersonalisering Legemiddel-avhengighet Euforisk sinnstemning Fiendtlighet	Hallusinasjon
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	Hodepine	Migrene Svimmelhet Hypertoni Parestesi Søvnighet	Hukommelsestap Hyperkinesi Krampeanfallet Taleforstyrrelser Skjelving	Hepatisk encefalopati Synkope
<i>Øyesykdommer</i>		Amblyopi Tårevæskeforstyrrelser	Konjunktivitt Miose	
<i>Sykdommer i øre og labrynt</i>				Vertigo
<i>Hjertesykdommer</i>			Angina pectoris Bradykardi Hjerteinfarkt Palpitasjoner Takykardi	
<i>Karsykdommer</i>		Hypertensjon Vasodilatasjon	Hypotensjon	Ortostatisk hypotensjon

Organklasse-system	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>		Hoste	Astma Dyspné Gjesping	Bronkospasmer Respirasjons-hemming
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	Forstoppelse Kvalme	Abdominal-smerter Diaré Dyspepsi Flatulens Oppkast	Munnsår Misfarget tunge	Dental karies
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>				Hepatitt Akutt hepatitt Gulsott Levernekrose Hepatorenalt syndrom
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>	Hyperhidrose	Kløe Utslett Urtikaria	Akne Alopesi Eksfoliativ dermatitt Tørr hud Knuter i huden	Angioødem
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>		Ryggsmerter Artralgi Muskelkramper Myalgi	Artritt	
<i>Sykdommer i nyre og urinveier</i>		Unormal urin	Albuminuri Dysuri Hematuri Nyrestein Urinretensjon	
<i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</i>		Erektildysfunksjon	Amenoré Ejakulasjonsforstyrrelse Menoragi Metroragi	
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	Legemiddel-abstinenssyndrom	Asteni Brystmerter Frysninger Pyreksi Sykdomsfølelse Smerter Perifert ødem	Hypotermi	Legemiddel-abstinenssyndrom hos nyfødte
<i>Undersøkelser</i>		Unormale leverfunksjonsprøver Vektreduksjon	Økt blodkreatinin	Økning i transaminaser
<i>Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer</i>		Skader	Heteslag	

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

I tilfeller med intravenøs feilbruk av legemidlet er det rapportert bivirkninger som kan tilskrives selve feilbruket og ikke legemidlet, som omfatter lokale reaksjoner, iblant sepsis (abscess, cellulitt), og potensielt alvorlig akutt hepatitt og andre infeksjoner, som lungebetennelse og endokarditt (se pkt. 4.4).

Hos pasienter med betydelig legemiddelavhengighet, kan oppstart av behandling med buprenorfin føre til et abstinenssyndrom tilsvarende det som er forbundet med nalokson (se pkt. 4.2 og 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

Respirasjonshemming som et resultat av hemming av sentralnervesystemet, er det viktigste symptomet som krever inngrep ved overdosering, fordi det kan føre til respirasjonsstans og dødsfall. Tegn på overdosering inkluderer også søvnighet, amblyopi, miose, hypotensjon, kvalme, oppkast og/eller taleforstyrrelser.

Behandling

Generelle støttende tiltak bør iverksettes, inkludert nøye overvåking av pasientens respirasjons- og hjertestatus. Symptomatisk behandling av respirasjonshemming og standard akuttbehandling bør iverksettes. Frie luftveier og assistert eller kontrollert pusting skal sikres. Pasienten bør overføres til et sted med nødvendig utstyr for gjenopplivning.

Hvis pasienten kaster opp, må man sørge for å hindre aspirasjon av oppkast.

Bruk av en opioidantagonist (dvs. nalokson) anbefales, til tross for den beskjedne effekten den har i reversering av luftveissymptomene av buprenorfin sammenlignet med effekten på rene agonistopioider.

Hvis nalokson brukes, bør den lange virketiden til buprenorfin tas hensyn til når behandlingsvarighet og overvåking skal bestemmes, for å reversere effektene av en overdosering. Nalokson kan fjernes raskere enn buprenorfin, slik at symptomer på overdosering av buprenorfin som tidligere var under kontroll, kan komme tilbake. Det kan derfor være nødvendig med en kontinuerlig infusjon. Hvis infusjon ikke er mulig, kan det være nødvendig med gjentatt dosering med nalokson. Intravenøs infusjonshastighet skal titreres i henhold til pasientens respons.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre midler med virkning på nervesystemet, midler ved avhengighetslidelser, ATC-kode: N07BC51.

Virkningsmekanisme

Buprenorfin er en partiell opioidagonist/antagonist som bindes til μ og κ (kappa) opioidreseptorer i hjernen. Effekten ved opioid vedlikeholdsbehandling tilskrives langsomt reversibel binding til μ -opioidreseptorer, som over en lengre periode kan redusere avhengige pasienters behov for narkotika.

Maksimal opioidagonisteffekt ble observert i kliniske farmakologistudier av opioidavhengige personer.

Nalokson er en μ -opioidreseptorantagonist. Når det gis oralt eller sublingvalt i vanlige doser til pasienter med opioidabstinens viser nalokson liten eller ingen farmakologisk effekt på grunn av dets nesten fullstendige førstepassasjemetabolisme. Når det gis intravenøst til opioidavhengige personer forårsaker imidlertid nalokson i Suboxone betydelige opioidantagonisteffekter og opioidabstinens, og hindrer derfor intravenøst misbruk.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekt og sikkerhetsdata for buprenorfin/nalokson er primært hentet fra en ettårig klinisk studie som omfatter en 4 ukers randomisert dobbeltblindet sammenlikning av buprenorfin/nalokson, buprenorfin og placebo etterfulgt av en 48 ukers sikkerhetsstudie av buprenorfin/nalokson. I denne studien ble 326 heroinavhengige forsøkspersoner tilfeldig gitt enten 16 mg buprenorfin/nalokson per dag, 16 mg buprenorfin per dag eller placebo. For forsøkspersoner randomisert til en av de aktive behandlingene, begynte doseringen med 8 mg buprenorfin på dag 1, etterfulgt av 16 mg (to 8 mg) buprenorfin på dag 2. På dag 3 byttet de som var randomisert til å motta buprenorfin/nalokson til kombinasjonstabletten. Forsøkspersonene ble fulgt opp daglig på klinikken (mandag til fredag) for dosering og effektvurderinger. Doser til hjemmebruk ble gitt for helgene. Studiens primære sammenlikning var å vurdere effekten av buprenorfin og buprenorfin/nalokson individuelt mot placebo. Andelen av urinprøvene tatt tre ganger i uken som var negative for andre opioider enn studieopioider, var statistisk høyere for både buprenorfin/nalokson kontra placebo ($p < 0,0001$) og buprenorfin kontra placebo ($p < 0,0001$).

I en dobbeltblindet, dobbeldummy, parallellgruppestudie som sammenlignet buprenorfin etanoloppløsning med en ren agonist som aktiv kontroll, ble 162 forsøkspersoner randomisert til å motta sublingval etanoloppløsning av buprenorfin 8 mg/dag (en dose som er sammenlignbar med en daglig dose av 12 mg buprenorfin/nalokson), eller to relativt lave doser aktiv kontroll, en av disse var lav nok til å fungere som et alternativ til placebo, i en 3 til 10 dagers oppstartsfase, en 16 ukers vedlikeholdsfase og en 7 ukers avrusningsfase. Buprenorfin ble titrert til vedlikeholdsdose ved dag 3, og doser av aktiv kontroll ble titrert mer gradvis. Basert på andelen forsøkspersoner som fortsatte behandling og andelen urinprøver tatt tre ganger i uken som var negative for andre opioider enn studieopioider, var buprenorfin mer effektivt enn den lave dosen av aktiv kontroll med hensyn til å beholde heroinavhengige forsøkspersoner i behandling og redusere deres bruk av opioider under behandling. Effekten av buprenorfin 8 mg per dag tilsvarte den som ble vist for den moderate dosen av aktiv kontroll, men ekvivalens ble ikke påvist.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Buprenorfin

Absorpsjon

Når buprenorfin tas oralt gjennomgår det førstepassasjemetabolisme med N-dealkylering og glukuronidering i tynntarmen og leveren. Oral bruk av dette legemidlet er derfor ikke hensiktsmessig.

Maksimal plasmakonsentrasjon oppnås 90 minutter etter sublingval administrasjon. Plasmanivået av buprenorfin økte ved økende sublingval dose av buprenorfin/nalokson. Både C_{max} og AUC for buprenorfin økte med økningen i dose (i størrelsesorden 4-16 mg), selv om økningen ikke var doseproporsjonal.

Tabell 2. Buprenorfins gjennomsnittlige farmakokinetiske parametere

Farmakokinetisk parameter	Suboxone 4 mg	Suboxone 8 mg	Suboxone 16 mg
C_{max} ng/ml	1,84 (39)	3,0 (51)	5,95 (38)
AUC ₀₋₄₈ timer ng/ml	12,52 (35)	20,22 (43)	34,89 (33)

Tabell 3. Endringer i farmakokinetiske parametere for Suboxone film administrert sublingvalt eller bukkalt sammenlignet med Suboxone sublingvaltablett

Dosering	Farmakokinetisk parameter	Økning i buprenorfin			Farmakokinetisk parameter	Økning i nalokson		
		Film sublingvalt sammenlignet med tablett sublingvalt	Film bukkalt sammenlignet med tablett sublingvalt	Film bukkalt sammenlignet med film sublingvalt		Film sublingvalt sammenlignet med tablett sublingvalt	Film bukkalt sammenlignet med tablett sublingvalt	Film bukkalt sammenlignet med film sublingvalt
1 × 2 mg/0,5 mg	C _{max}	22 %	25 %	-	C _{max}	-	-	-
	AUC _{0-last}	-	19 %	-	AUC _{0-last}	-	-	-
2 × 2 mg/0,5 mg	C _{max}	-	21 %	21 %	C _{max}	-	17 %	21 %
	AUC _{0-last}	-	23 %	16 %	AUC _{0-last}	-	22 %	24 %
1 × 8 mg/2 mg	C _{max}	28 %	34 %	-	C _{max}	41 %	54 %	-
	AUC _{0-last}	20 %	25 %	-	AUC _{0-last}	30 %	43 %	-
1 × 12 mg/3 mg	C _{max}	37 %	47 %	-	C _{max}	57 %	72 %	9 %
	AUC _{0-last}	21 %	29 %	-	AUC _{0-last}	45 %	57 %	-
1 × 8 mg/2 mg pluss 2 × 2 mg/0,5 mg	C _{max}	-	27 %	13 %	C _{max}	17 %	38 %	19 %
	AUC _{0-last}	-	23 %	-	AUC _{0-last}	-	30 %	19 %

Merknad 1. "-" representerer ingen endring når 90 % konfidensintervall for geometrisk gjennomsnittsratio for C_{max}- og AUC_{0-last}-verdier er innenfor 80 % til 125 %.

Merknad 2. Det er ingen data for film styrke 4 mg/1 mg, som har proporsjonal sammensetning med film styrke 2 mg/0,5 mg og samme størrelse som film styrke 2 × 2 mg/0,5 mg.

Distribusjon

Absorpsjonen av buprenorfin etterfølges av en rask distribusjonsfase (distribusjonshalveringstid 2 til 5 timer).

Buprenorfin er svært lipofilt, noe som gir rask penetrasjon av blod-hjernebarrieren.

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

Biotransformasjon

Buprenorfin metaboliseres primært ved N-dealkylering via CYP3A4 i levermikrosomer.

Modermolekylet og den primære dealkylerte metabolitten norbuprenorfin gjennomgår påfølgende glukuronidering. Norbuprenorfin bindes til opioidreseptorer *in vitro*, men det er ikke kjent om norbuprenorfin bidrar til samlet effekt av buprenorfin/nalokson.

Eliminasjon

Eliminasjon av buprenorfin er bi- eller trieksponensiell, og har en gjennomsnittlig halveringstid fra plasma på 32 timer.

Buprenorfin skilles ut i feces (~70 %) ved biliær utskillelse av glukurokonjugerte metabolitter, og resten (~30 %) skilles ut i urin.

Linearitet/ikke-linearitet

Buprenorfins C_{max} og AUC øker lineært ved økende dose (i området 4 til 16 mg), selv om økningen ikke er direkte doseproporsjonal.

Nalokson

Absorpsjon og distribusjon

Etter sublingval administrasjon av buprenorfin/nalokson er plasmakonsentrasjonen av nalokson lav og reduseres raskt. Naloksons maksimale plasmakonsentrasjon var for lav til å vurdere doseproporsjonalitet.

Nalokson er ikke vist å påvirke farmakokinetikken til buprenorfin, og buprenorfin sublingvaltabletter og buprenorfin/nalokson sublingvalfilm gir tilsvarende plasmakonsentrasjoner av buprenorfin.

Distribusjon

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

Biotransformasjon

Nalokson metaboliseres i leveren, primært ved glukuronidkonjugering, og skilles ut i urin. Nalokson gjennomgår direkte glukuronidering til nalokson-3-glukuronid, samt N-dealkylering og reduksjon av 6-oksogruppen.

Eliminasjon

Nalokson skilles ut i urin, med en gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid fra plasma på 0,9 til 9 timer.

Spesielle pasientgrupper

Eldre

Ingen farmakokinetiske data for eldre pasienter er tilgjengelig.

Nedsatt nyrefunksjon

Renal eliminasjon spiller en relativt liten rolle (~ 30 %) i totalclearance av buprenorfin/nalokson. Ingen endring av dose basert på nyrefunksjonen er nødvendig, men forsiktighet anbefales ved behandling av pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.3).

Nedsatt leverfunksjon

Effekten av nedsatt leverfunksjon på farmakokinetikken til buprenorfin og nalokson ble evaluert i en studie utført etter markedsføring.

Tabell 4 oppsummerer resultatene fra en klinisk studie hvor eksponeringen av buprenorfin og nalokson ble fastslått etter administrasjon av en buprenorfin/nalokson 2,0/0,5 mg sublingvaltablett til friske forsøkspersoner og til forsøkspersoner med ulik grad av nedsatt leverfunksjon.

Tabell 4. Effekt av nedsatt leverfunksjon på farmakokinetiske parametere for buprenorfin og nalokson etter administrasjon av Suboxone (endring sammenlignet med friske forsøkspersoner)			
Farmakokinetisk parameter	Lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A) (n = 9)	Moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B) (n = 8)	Alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C) (n = 8)
Buprenorfin			
C _{max}	1,2 ganger økning	1,1 ganger økning	1,7 ganger økning
AUC _{last}	Tilsvarende kontroll	1,6 ganger økning	2,8 ganger økning
Nalokson			
C _{max}	Tilsvarende kontroll	2,7 ganger økning	11,3 ganger økning
AUC _{last}	0,2 ganger lavere	3,2 ganger økning	14,0 ganger økning

Generelt økte plasmaeksponeringen av buprenorfin ca. 3 ganger hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, mens plasmaeksponeringen av nalokson økte 14 ganger ved alvorlig nedsatt leverfunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Kombinasjonen av buprenorfin og nalokson har blitt undersøkt i dyrestudier av akutt toksisitet og toksisitetstester ved gjentatt dosering (opptil 90 dager hos rotter). Ingen synergistisk økning av

toksisitet har blitt observert. Bivirkninger var basert på den kjente farmakologiske virkningen av opioidagonister og/eller -antagonister.

Kombinasjonen (4:1) av buprenorfinhydroklorid og naloksonhydroklorid var ikke mutagen i en bakteriell mutasjonsundersøkelse (Ames-test), og var ikke klastogen i en *in vitro* cytogenetisk analyse i humane lymfocytter eller en intravenøs mikronukleustest hos rotter.

Reproduksjonsstudier med buprenorfin og nalokson (ratio 1:1) gitt peroralt indikerte at embryodødelighet forekom hos rotter i forbindelse med maternal toksisitet ved alle doser. Den laveste undersøkte dosen representerte eksponeringer på 1 x maksimal human terapeutisk dose for buprenorfin og 5 x maksimal terapeutisk dose for nalokson beregnet som mg/m². Ingen utviklingstoksisitet ble observert hos kaniner ved maternaltoksiske doser. Videre har ingen teratogenitet blitt observert hos rotter eller kaniner. Ingen peri-postnatal studie har blitt utført med buprenorfin/nalokson, men maternal peroral buprenorfin gitt i høye doser under drektighet og diegiving resulterte i vanskelig fødsel (muligens som et resultat av den sedative effekten til buprenorfin), høy neonatal dødelighet og en noe forsinket utvikling av enkelte nevrologiske funksjoner (underlagsorienteringsrefleks og skrekrefleks) hos nyfødte rotter.

Administrasjon av buprenorfin/nalokson i føret til rotter ga ved doser på 500 ppm eller mer en reduksjon i fertilitet vist ved reduserte konsepsjonsrater hos hunnrotter. En dose gitt i føret på 100 ppm (beregnet eksponering av buprenorfin ca. 2,4 x human dose på 24 mg buprenorfin/nalokson basert på AUC, plasmanivået av nalokson var under deteksjonsgrensen hos rotter) hadde ingen negativ effekt på fertilitet hos hunnrotter.

En karsinogenitetsstudie med buprenorfin/nalokson ble utført på rotter ved doser på 7, 30 og 120 mg/kg/dag, med anslått eksponering på 3 til 75 ganger human daglig sublingval dose på 16 mg beregnet som mg/m². Statistisk signifikant økning i forekomsten av godartede adenomer i interstitielle testikkelceller (Leydigceller) ble observert i alle doseringsgrupper.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Laktosemonohydrat
Mannitol
Maisstivelse
Povidon K 30
Sitronsyre, vannfri
Natriumsitrat
Magnesiumstearat
Acesulfamkalium
Naturlig sitron- og limesmak

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

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

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

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublin 2
D02 DK44
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Suboxone 2 mg/0,5 mg sublingvaltabletter

EU/1/06/359/001

EU/1/06/359/002

Suboxone 8 mg/2 mg sublingvaltabletter

EU/1/06/359/003

EU/1/06/359/004

Suboxone 16 mg/4 mg sublingvalfilmtabletter

EU/1/06/359/005

EU/1/06/359/006

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 26. september 2006

Dato for siste fornyelse: 16. september 2011

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Suboxone 2 mg/0,5 mg sublingvalfilm

Hver film inneholder 2 mg buprenorfin (buprenorphine) (som hydroklorid) og 0,5 mg nalokson (naloxone) (som hydrokloriddihydrat).

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver film inneholder 5,87 mg maltitol, flytende og 0,01 mg paraoransje (E 110).

Suboxone 4 mg/1 mg sublingvalfilm

Hver film inneholder 4 mg buprenorfin (buprenorphine) (som hydroklorid) og 1 mg nalokson (naloxone) (som hydrokloriddihydrat).

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver film inneholder 11,74 mg maltitol, flytende og 0,02 mg paraoransje (E 110).

Suboxone 8 mg/2 mg sublingvalfilm

Hver film inneholder 8 mg buprenorfin (buprenorphine) (som hydroklorid) og 2 mg nalokson (naloxone) (som hydrokloriddihydrat).

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver film inneholder 6,02 mg maltitol, flytende og 0,02 mg paraoransje (E 110).

Suboxone 12 mg/3 mg sublingvalfilm

Hver film inneholder 12 mg buprenorfin (buprenorphine) (som hydroklorid) og 3 mg nalokson (naloxone) (som hydrokloriddihydrat).

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver film inneholder 9,03 mg maltitol, flytende og 0,02 mg paraoransje (E 110).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Sublingvalfilm

Suboxone 2 mg/0,5 mg sublingvalfilm

2 mg/0,5 mg oransje rektangulær film med nominelle mål 22,0 mm × 12,8 mm, med "N2" i hvit trykkfarge.

Suboxone 4 mg/1 mg sublingvalfilm

4 mg/1 mg oransje rektangulær film med nominelle mål 22,0 mm × 25,6 mm, med "N4" i hvit trykkfarge.

Suboxone 8 mg/2 mg sublingvalfilm

8 mg/2 mg oransje rektangulær film med nominelle mål 22,0 mm × 12,8 mm, med "N8" i hvit trykkfarge.

Suboxone 12 mg/3 mg sublingvalfilm

12 mg/3 mg oransje rektangulær film med nominelle mål 22,0 mm × 19,2 mm, med "N12" i hvit trykkfarge.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Substitusjonsbehandling mot avhengighet av opioider innenfor rammen av medisinsk, sosial og psykologisk behandling. Hensikten med komponenten nalokson er å hindre intravenøst misbruk. Behandling med Suboxone er indisert til voksne og ungdom over 15 år som har samtykket i å bli behandlet for sin avhengighet.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen må foregå under tilsyn av lege med erfaring innen behandling av opiatavhengighet.

Forholdsregler som må tas før oppstart

Før behandlingen startes skal det tas hensyn til hvilken type opioidavhengighet (lang- eller korttidsvirkende opioid), hvor lenge det er siden forrige gang opioider ble brukt, og graden av opioidavhengighet. For å unngå å fremkalle abstinens bør oppstart med buprenorfin/nalokson eller buprenorfin kun foretas når objektive og klare tegn på abstinens kan påvises (vist ved hjelp av f.eks. en poengsum som indikerer mild til moderat abstinens på den validerte COWS-skalaen (Clinical Opioid Withdrawal Scale)).

- For pasienter som er avhengige av heroin eller korttidsvirkende opioider, skal den første dosen av buprenorfin/nalokson tas når tegn på abstinens oppstår, men ikke mindre enn 6 timer siden pasienten sist brukte opioider.
- For pasienter som får metadon skal metadondosen reduseres til maksimalt 30 mg/dag før terapi med buprenorfin/nalokson påbegynnes. Den lange halveringstiden til metadon bør tas i betraktning når behandling med buprenorfin/nalokson påbegynnes. Den første dosen med buprenorfin/nalokson bør tas først når tegn på abstinens oppstår, men ikke mindre enn 24 timer etter at pasienten sist brukte metadon. Buprenorfin kan utløse abstinenssymptomer hos pasienter med metadonavhengighet.

Dosering

Startbehandling (oppstart)

Anbefalt startdose for voksne og ungdom over 15 år er 4 mg/1 mg, og kan gjentas opptil en maksimaldose på 12 mg/3 mg på dag 1 for å minimere uønskede abstinenssymptomer og beholde pasienten på behandling.

Da naloksoneksponeringen er noe høyere etter bukkal administrasjon enn etter sublingval administrasjon, anbefales det at sublingval administrasjon brukes under oppstart for å minimere naloksoneksponeringen og redusere risikoen for å fremkalle abstinens.

Under oppstart av behandlingen anbefales daglig tilsyn av administreringen for å sikre riktig sublingval plassering av dosen, og for å observere pasientens respons på behandlingen som en veiledning til effektiv dosetitrering i henhold til klinisk effekt.

Dosestabilisering og vedlikeholdsbehandling

Etter behandlingsstart på dag 1, skal pasienten raskt stabiliseres på en vedlikeholdsdose ved titrering til en dose som beholder pasienten på behandling og undertrykker opioidabstinenseffekter, og som styres av revurdering av den kliniske og psykologiske statusen til pasienten. Maksimal daglig dose skal ikke overstige 24 mg buprenorfin.

Under vedlikeholdsbehandling kan det være nødvendig å re-stabilisere pasienten regelmessig på en ny vedlikeholdsdose, som respons på endringer i pasientens behov.

Mindre enn daglig dosering

Etter at tilfredsstillende stabilisering er oppnådd kan doseringsfrekvensen av Suboxone reduseres til dosering annenhver dag, tilsvarende to ganger den individuelt titrerte dosen. For eksempel kan en pasient stabilisert på en daglig dose på 8 mg/2 mg gis 16 mg/4 mg annenhver dag, og ingen dose på dagene imellom. Hos noen pasienter kan doseringsfrekvensen av Suboxone reduseres til 3 ganger i uken (for eksempel mandag, onsdag og fredag) etter at tilfredsstillende stabilisering er oppnådd. Dosen på mandag og onsdag bør være to ganger den individuelt titrerte daglige dosen, og dosen på fredag bør være tre ganger den individuelt titrerte daglige dosen, uten dosering på dagene imellom. Dosen som gis på én enkelt dag skal likevel ikke overstige 24 mg buprenorfin. Dette regimet vil ikke nødvendigvis passe for pasienter som har behov for en titrert dose > 8 mg/dag.

Medisinsk nedtrapping

Etter at tilfredsstillende stabilisering er oppnådd kan dosen gradvis reduseres til en lavere vedlikeholdsdose, dersom pasienten samtykker. I enkelte gunstige tilfeller kan behandlingen seponeres. Tilgjengelige styrker av sublingvalfilm på 2 mg/0,5 mg, 4 mg/1 mg og 8 mg/2 mg gjør det mulig å trappe ned dosen. Til pasienter som kan trenge en lavere buprenorfindose, kan 0,4 mg sublingvaltabletter brukes. Pasienter bør holdes under tilsyn etter medisinsk nedtrapping grunnet faren for tilbakefall.

Bytte mellom sublingval og bukkal administrasjon

Systemisk eksponering av buprenorfin er omtrent lik ved bukkal og sublingval administrasjon av Suboxone sublingvalfilm (se pkt. 5.2). Pasienten kan derfor bytte mellom bukkal og sublingval administrasjon så snart oppstart er fullført, uten signifikant risiko for under- eller overdosering.

Bytte mellom buprenorfin og buprenorfin/nalokson

Ved sublingval bruk har buprenorfin/nalokson og buprenorfin tilsvarende kliniske effekter og kan brukes om hverandre. Før bytte mellom buprenorfin/nalokson og buprenorfin skal imidlertid lege og pasient avtale dette, og pasienten skal overvåkes i tilfelle det blir behov for å justere dosen igjen.

Bytte mellom sublingvaltablett og -film (hvis relevant)

Pasienter som bytter mellom Suboxone sublingvaltabletter og Suboxone film bør starte med samme dose som det tidligere administrerte legemidlet. Dosejustering kan imidlertid være nødvendig ved bytte mellom legemidler. På grunn av mulig høyere relativ biotilgjengelighet fra Suboxone film sammenlignet med Suboxone sublingvaltabletter, bør pasienter som bytter fra sublingvaltabletter til film overvåkes for overdosering. Pasienter som bytter fra film til sublingvaltabletter skal overvåkes for abstinens eller andre indikasjoner på underdosering. I kliniske studier var ikke farmakokinetikken til alle dosestyrker og -kombinasjoner av Suboxone film konsekvent tilsvarende de respektive dosestyrkene av Suboxone sublingvaltabletter (se pkt. 5.2). Pasienter som bytter mellom Suboxone film og Suboxone sublingvaltabletter bør overvåkes i tilfelle det blir behov for å justere dosen igjen. Kombinasjon av ulike formuleringer eller veksling mellom film- og sublingvaltablettformuleringer anbefales ikke.

Spesielle populasjoner

Eldre

Sikkerhet og effekt av buprenorfin/nalokson hos eldre pasienter over 65 år har ikke blitt fastslått. Ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Nedsatt leverfunksjon

Siden farmakokinetikken til buprenorfin/nalokson kan endres hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, anbefales lavere startdoser og forsiktig dosetitrering hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Buprenorfin/nalokson er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Endring av dosen av buprenorfin/nalokson er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Forsiktighet anbefales ved behandling av pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/minutt) (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av buprenorfin/nalokson hos barn under 15 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Kun til sublingval bruk og/eller bukkal bruk.

Ved oppstart bør buprenorfin/nalokson administreres sublingvalt. Ved vedlikeholdsbehandling kan Suboxone film administreres bukkalt og/eller sublingvalt.

Filmen skal ikke svelges. Filmen skal legges under tungen eller på innsiden av det ene kinnnet til den er helt oppløst. Det anbefales at pasienten fukter munnen før dosering. Pasienten skal ikke svelge eller innta mat eller drikke før filmen er fullstendig oppløst. Filmen skal ikke flyttes etter plassering, og riktig administrasjonsteknikk skal demonstreres for pasienten.

Ved bukkal bruk skal én film legges på innsiden av høyre eller venstre kinn. Ved behov for én film til for å oppnå foreskrevet dose, skal en ny film legges på motsatt side. Filmen skal holdes på innsiden av kinnnet til den er helt oppløst. Ved behov for en tredje film for å oppnå foreskrevet dose, skal den legges på innsiden av høyre eller venstre kinn etter at de første to filmene er oppløst.

Ved sublingval bruk skal én film legges under tungen. Ved behov for én film til for å oppnå foreskrevet dose, skal en ny film legges under tungen på motsatt side. Filmen skal holdes under tungen til den er helt oppløst. Ved behov for en tredje film for å oppnå foreskrevet dose, skal den legges under tungen etter at de første to filmene er oppløst.

En daglig dose kan bestå av flere Suboxone-filmer av ulike styrker. Disse kan tas samtidig eller fordelt på to porsjoner. Den andre porsjonen skal plasseres sublingvalt og/eller bukkalt like etter at den første er oppløst.

Det skal ikke administreres mer enn to filmer på samme tid. Det skal sørges for at filmene ikke overlapper.

Filmen er ikke utformet slik at den kan klippes eller deles i mindre doser.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Alvorlig nedsatt lungefunksjon
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon
- Akutt alkoholisme eller *delirium tremens*.
- Samtidig administrasjon av opioidantagonister (naltrekson, nalmefen) til behandling av alkohol- eller opioidavhengighet

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Feilbruk, misbruk og uhensiktsmessig bruk

Buprenorfin kan brukes feil eller misbrukes på samme måte som andre opioider, lovlig eller ulovlig. Overdosering, spredning av blodbårne virusinfeksjoner eller lokaliserte og systemiske infeksjoner, respirasjonshemming og leverskade er noen av risikoene ved feilbruk og misbruk. Misbruk av buprenorfin hos andre enn den tiltenkte pasienten utgjør en tilleggsrisiko for at nye stoffavhengige

personer tar i bruk buprenorfin som hovedlegemiddel for sitt misbruk, og kan forekomme dersom legemidlet distribueres for ulovlig bruk fra den aktuelle pasienten selv, eller dersom legemidlet ikke er sikret mot tyveri.

Suboptimal behandling med buprenorfin/nalokson kan føre til at legemidlet brukes feil av pasienten, som igjen kan føre til overdosering eller frafall fra behandlingen. En pasient som er underdosert på buprenorfin/nalokson, kan fortsette å motvirke ukontrollerte abstinenssymptomer ved å selvmedisinere seg med opioider, alkohol eller andre beroligende midler som benzodiazepiner.

For å minimere risikoen for feilbruk, misbruk og uhensiktsmessig bruk, bør legen ta nødvendige forholdsregler ved foreskriving og utdeling av buprenorfin, slik som å unngå å skrive ut flere doser tidlig i behandlingen, og gjennomføre oppfølgingsbesøk med klinisk overvåking av pasienten i henhold til pasientens behov.

Kombinasjonen av buprenorfin og nalokson i Suboxone er ment å hindre feilbruk og misbruk av buprenorfin. Intravenøst eller intranasalt misbruk av Suboxone forventes å være mindre sannsynlig enn for kun buprenorfin, siden naloksonet i dette legemidlet kan fremkalle abstinens hos pasienter som er avhengige av heroin, metadon eller andre opioider.

Søvnrelaterte pusteforstyrrelser

Opioider kan forårsake søvnrelaterte pusteforstyrrelser, inkludert sentral søvnapné (CSA) og søvnrelatert hypoksemi. Bruk av opioider øker risikoen for CSA på en doseavhengig måte. Hos pasienter med CSA skal reduksjon av opioiddosen vurderes.

Respirasjonshemming

En rekke dødsfall som følge av respirasjonshemming har blitt rapportert, spesielt i tilfeller der buprenorfin ble brukt samtidig med benzodiazepiner (se pkt. 4.5) eller når buprenorfin ikke ble brukt i henhold til legens anvisninger. Det har også blitt rapportert om dødsfall i sammenheng med samtidig bruk av buprenorfin og andre midler som gir sentralnervøs hemming, som alkohol og andre opioider. Hvis buprenorfin administreres til ikke-opioidavhengige personer som ikke har toleranse overfor opioideffekter, kan potensielt dødelig respirasjonshemming forekomme.

Dette legemidlet bør brukes med forsiktighet hos pasienter med astma eller nedsatt lungefunksjon (f.eks. kronisk obstruktiv lungesykdom, cor pulmonale, nedsatt lungekapasitet, hypoksi, hyperkapni, eksisterende respirasjonshemming eller kyfoskoliose (ryggskjevhet som fører til potensielt pustebesvær)).

Buprenorfin/nalokson kan forårsake alvorlig, muligens dødelig, respirasjonshemming hos barn og ikke-avhengige personer i tilfeller med utilsiktet eller tilsiktet inntak. Pasienter må instrueres om å oppbevare doseposene på et trygt sted, aldri åpne doseposene på forhånd, oppbevare dem utilgjengelig for barn og andre medlemmer av husstanden, og aldri bruke dette legemidlet i barns nærvær. Ved utilsiktet inntak eller mistanke om inntak, skal et akuttmottak kontaktes umiddelbart.

CNS-hemming

Buprenorfin/nalokson kan forårsake søvnighet, spesielt når det tas sammen med alkohol eller legemidler som virker hemmende på sentralnervesystemet (slik som benzodiazepiner, beroligende midler, sedativa og hypnotika, se pkt. 4.5 og 4.7).

Risiko ved samtidig bruk av sedative legemidler som benzodiazepiner og beslektede legemidler

Samtidig bruk av buprenorfin/nalokson og sedative legemidler som benzodiazepiner og beslektede legemidler kan medføre sedasjon, respirasjonshemming, koma og dødsfall. På grunn av denne risikoen skal forskrivning sammen med disse sedative legemidlene forbeholdes pasienter som ikke har andre behandlingsalternativer. Dersom det tas en beslutning om å foreskrive buprenorfin/nalokson samtidig

med sedative legemidler, skal det brukes laveste effektive dose av sedative legemidler, og behandlingstiden skal være så kort som mulig. Pasientene skal følges tett opp for tegn og symptomer på respirasjonshemming og sedasjon. I denne sammenheng anbefales det sterkt å be pasienter og deres omsorgspersoner være oppmerksomme på disse symptomene (se pkt. 4.5).

Serotonergt syndrom

Samtidig administrering av Suboxone og andre serotonerge legemidler slik som MAO-hemmere, selektive serotoninreopptakshemmere (SSRIer), serotonin- og noradrenalinreopptakshemmere (SNRIer) eller trisykliske antidepressiva kan resultere i serotonergt syndrom, en potensielt livstruende tilstand (se pkt. 4.5).

Dersom samtidig behandling med andre serotonerge legemidler er klinisk nødvendig, er nøye observasjon av pasienten anbefalt, spesielt ved behandlingsstart og ved doseøkninger.

Symptomer på serotonergt syndrom kan være endret mental status, overaktivitet i det autonome nervesystemet, nevromuskulær overaktivitet og/eller gastrointestinale symptomer.

Hvis serotonergt syndrom mistenkes bør dosereduksjon eller seponering av behandlingen vurderes, avhengig av symptomenes alvorlighetsgrad.

Avhengighet

Buprenorfin er en partiell μ (mu)-opioidreseptoragonist, og kronisk tilførsel fører til opioidavhengighet. Dyrestudier og klinisk erfaring har vist at buprenorfin kan føre til avhengighet, men i mindre grad enn en ren agonist som for eksempel morfin.

Brå seponering anbefales ikke da dette kan medføre et abstinenssyndrom som kan oppstå med forsinkelse.

Hepatitt og leverskade

Tilfeller av akutt leverskade har blitt rapportert blant opioidavhengige både i kliniske studier og i bivirkningsrapporter etter markedsføring. Disse hendelsene varierer fra forbigående asymptomatiske levertransaminaseøkninger til enkelttilfeller av leversvikt, levernekrose, hepatorenalt syndrom, leverencefalopati og dødsfall. I mange tilfeller kan allerede eksisterende mitokondriell svikt (genetisk sykdom, leverenzymforstyrrelser, infeksjoner med hepatitt B- eller hepatitt C-virus, alkoholmisbruk, anoreksi, samtidig bruk av andre potensielt levertoksiske legemidler) og pågående injeksjonsbruk av rusmidler ha en forårsakende eller medvirkende rolle. Disse underliggende faktorer må tas i betraktning før buprenorfin/nalokson foreskrives, og under behandling. Ved mistanke om leverpåvirkning er videre biologisk og etiologisk utredning nødvendig. Avhengig av resultatene kan legemidlet seponeres forsiktig slik at man unngår abstinenssymptomer, og for å forhindre tilbakefall til illegale rusmidler. Dersom behandlingen fortsettes, bør leverfunksjonen overvåkes nøye.

Fremkalling av opioidabstinenssyndrom

Ved oppstart av behandling med buprenorfin/nalokson må legen være oppmerksom på buprenorfinns partielle agonistprofil og at dette kan fremkalle abstinens hos opioidavhengige pasienter, spesielt dersom det gis mindre enn 6 timer etter bruk av heroin eller andre korttidsvirkende opioider, eller dersom det gis mindre enn 24 timer etter siste metadondose. Pasienter bør overvåkes i overgangperioden fra buprenorfin eller metadon til buprenorfin/nalokson, ettersom abstinenssymptomer har blitt rapportert. For å unngå å fremkalle abstinens bør oppstart med buprenorfin/nalokson foretas når objektive tegn på abstinens er tydelige (se pkt. 4.2).

Abstinenssymptomer kan også være forbundet med suboptimal dosering.

Nedsatt leverfunksjon

Effekten av nedsatt leverfunksjon på farmakokinetikken til buprenorfin og nalokson ble evaluert i en studie utført etter markedsføring. Både buprenorfin og nalokson metaboliseres i stor grad i leveren, og plasmanivåene av både buprenorfin og nalokson var høyere hos pasienter med moderat og alvorlig

nedsatt leverfunksjon sammenlignet med friske forsøkspersoner. Pasienter bør overvåkes for tegn og symptomer på opioidabstinens, toksisitet eller overdosering forårsaket av økte nivåer av nalokson og/eller buprenorfin.

Leverfunksjonsprøver og dokumentasjon av status for virushepatitt anbefales før behandlingen startes. Pasienter som tester positivt for virushepatitt, som tar andre legemidler (se pkt. 4.5) og/eller som har eksisterende leverdysfunksjon, har større risiko for leverskade. Regelmessig overvåkning av leverfunksjonen anbefales (se pkt. 4.4).

Buprenorfin/nalokson bør brukes med forsiktighet hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3 og 5.2). Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon er bruk av buprenorfin/nalokson kontraindisert.

Nedsatt nyrefunksjon

Renal eliminasjon kan forlenges siden 30 % av den administrerte dosen skilles ut gjennom nyrene. Metabolitter av buprenorfin akkumuleres hos pasienter med nyresvikt. Forsiktighet anbefales ved behandling av pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/minutt) (se pkt. 4.2 og 5.2).

CYP3A4-hemmere

Legemidler som hemmer enzymet CYP3A4 kan gi økt konsentrasjon av buprenorfin. Dosereduksjon av buprenorfin/nalokson kan være nødvendig. Pasienter som allerede behandles med CYP3A4-hemmere bør få dosen av buprenorfin/nalokson nøye titrert siden en redusert dose kan være tilstrekkelig for disse pasientene (se pkt. 4.5).

Klasseeffekter

Opioider kan gi ortostatisk hypotensjon hos pasienter som ikke er sengeliggende.

Opioider skal brukes med forsiktighet hos pasienter med hodeskade, intrakranielle skader, andre omstendigheter hvor cerebrospinaltrykket kan øke eller som tidligere har hatt krampeanfallet, da opioider kan øke trykket i cerebrospinalvæsken og forårsake krampeanfallet.

Opioider bør brukes med forsiktighet hos pasienter med hypotensjon, prostatahypertrofi eller urinveisstenose.

Opioidindusert miøse, endringer i bevissthetsnivået eller endringer i oppfatningen av smerte som et symptom på sykdom, kan forstyrre pasientevaluering eller diagnostisering eller maskere det kliniske forløpet av samtidig sykdom.

Opioider bør brukes med forsiktighet hos pasienter med myksødem, hypotyreose eller binyrebarkinsuffisiens (f.eks. Addisons sykdom).

Opioider er vist å øke trykket i galleblæren, og bør brukes med forsiktighet hos pasienter med dysfunksjon i gallegangene.

Opioider bør gis med forsiktighet til eldre eller svekkede pasienter.

Samtidig bruk av MAO-hemmere kan føre til økte opioideffekter, basert på erfaring med morfin (se pkt. 4.5).

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder maltitol, flytende. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med fruktoseintoleranse bør ikke ta dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder paraoransje (E 110). Paraoransje kan forårsake allergiske reaksjoner. Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver film, og er så godt som "natriumfritt".

Pediatrik populasjon

Bruk hos ungdom (15 - < 18 år)

På grunn av manglende data for ungdom (15 - < 18 år), bør pasienter i denne aldersgruppen overvåkes enda nøyere under behandlingen.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Buprenorfin/nalokson bør ikke tas sammen med:

- Alkoholholdige drikker eller legemidler som inneholder alkohol, da alkohol øker den sedative effekten av buprenorfin (se pkt. 4.7).

Buprenorfin/nalokson bør brukes med forsiktighet sammen med:

- Sedativa som benzodiazepiner og beslektede legemidler
Samtidig bruk av opioider og sedative legemidler som benzodiazepiner og beslektede legemidler øker risikoen for sedasjon, respirasjonshemming, koma og dødsfall på grunn av en additiv CNS-hemmende effekt. Dose og varighet av samtidig bruk av sedative legemidler skal begrenses (se pkt. 4.4). Pasienter må advares om at det er ekstremt farlig å selvadministrere ikke foreskrevne benzodiazepiner mens man bruker dette legemidlet, og de bør også informeres om at samtidig bruk av benzodiazepiner og dette legemidlet kun skal være som anvist av legen (se pkt. 4.4).
- Samtidig bruk av Suboxone og gabapentinoider (gabapentin og pregabalin) kan medføre respirasjonshemming, hypotensjon, uttalt sedasjon, koma eller dødsfall (se pkt. 4.4).
- Andre legemidler som virker hemmende på sentralnervesystemet, andre opioidderivater (f. eks. metadon, analgetika og antitussiva), enkelte antidepressiva, sedative H₁-reseptorantagonister, barbiturater, andre anxiolytika enn benzodiazepiner, nevroleptika, klonidin og beslektede substanser: slike kombinasjoner øker hemmingen av sentralnervesystemet. Det reduserte nivået av årvåkenhet kan gjøre bilkjøring og bruk av maskiner farlig.
- I tillegg kan tilstrekkelig analgesi være vanskelig å oppnå ved administrering av en ren opioidagonist til pasienter som får buprenorfin/nalokson. Det er derfor fare for overdosering med en ren agonist, særlig når man prøver å overgå buprenorfins partielle agonisteffekt, eller når plasmanivået av buprenorfin avtar.
- Serotonerge legemidler slik som MAO-hemmere, selektive serotoninreopptakshemmere (SSRIer), serotonin- og noradrenalinreopptakshemmere (SNRIer) eller trisykliske antidepressiva, på grunn av økt risiko for serotonergt syndrom, en potensielt livstruende tilstand (se pkt. 4.4).
- Naltrekson og nalmefen er opioidantagonister som kan blokkere de farmakologiske effektene av buprenorfin. Samtidig administrasjon ved behandling med buprenorfin/nalokson er kontraindisert på grunn av den potensielt farlige interaksjonen som kan gi plutselig innsettende, langvarige og intense opioidabstinenssymptomer (se pkt. 4.3).
- CYP3A4-hemmere: en interaksjonsstudie med buprenorfin og ketokonazol (en potent hemmer av CYP3A4) viste økt C_{max} og AUC (areal under kurven) for buprenorfin (henholdsvis ca. 50 % og 70 %), og i mindre grad, for norbuprenorfin. Pasienter som får Suboxone skal overvåkes nøye, og kan behøve reduksjon av dosen ved kombinasjon med potente CYP3A4-hemmere (f.eks. proteasehemmere som ritonavir, nelfinavir og indinavir, eller azol-antimykotika slik som ketokonazol og itrakonazol, eller makrolidantibiotika).

- CYP3A4-induktorer: Samtidig bruk av CYP3A4-induktorer og buprenorfin kan redusere plasmakonsentrasjonen av buprenorfin, noe som potensielt kan føre til suboptimal behandling av opioidavhengighet med buprenorfin. Det anbefales at pasienter som får buprenorfin/nalokson overvåkes nøye dersom induktorer (f.eks. fenobarbital, karbamazepin, fenytoin, rifampicin) gis samtidig. Det kan være nødvendig å justere dosen av buprenorfin eller CYP3A4-induktorer tilsvarende.
- Samtidig bruk av MAO-hemmere kan føre til økte opioideffekter, basert på erfaring med morfin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av buprenorfin/nalokson hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se punkt 5.3). Risikoen for mennesker er ukjent.

Bruk av buprenorfin mot slutten av graviditeten kan gi respirasjonshemming hos det nyfødte barnet selv etter kort tids bruk. Langvarig bruk av buprenorfin i løpet av de siste tre månedene av graviditeten kan forårsake et abstinenssyndrom hos det nyfødte barnet (f.eks. hypertoni, neonatal tremor, neonatal uro, myokloni eller kramper). Syndromet er vanligvis forsinket med flere timer til flere dager etter fødselen.

På grunn av den lange halveringstiden til buprenorfin bør det mot slutten av graviditeten vurderes neonatal overvåking i flere dager for å forebygge risiko for respirasjonshemming eller abstinenssyndrom hos nyfødte.

Videre bør bruk av buprenorfin/nalokson under graviditeten vurderes av lege. Buprenorfin/nalokson bør bare brukes under graviditet hvis mulig fordel oppveier mulig risiko for fosteret.

Amming

Det er ukjent om nalokson blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Buprenorfin og dets metabolitter skilles ut i morsmelk hos mennesker. Det er vist at buprenorfin hemmer diegiving hos rotter. Derfor skal amming opphøre under behandling med Suboxone.

Fertilitet

Dyrestudier har vist en reduksjon i fertilitet hos hunndyr ved høye doser (systemisk eksponering > 2,4 ganger human eksponering ved maksimal anbefalt dose på 24 mg buprenorfin, basert på AUC, se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Buprenorfin/nalokson har liten til moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner når det gis til opioidavhengige pasienter. Dette legemidlet kan forårsake døsighet, svimmelhet eller nedsatt tenkeevne, spesielt ved behandlingsstart og dosejustering. Dersom det tas sammen med alkohol eller legemidler som virker hemmende på sentralnervesystemet, vil effekten trolig være mer uttalt (se pkt. 4.4 og 4.5).

Pasienter bør advares mot å kjøre eller bruke farlige maskiner i tilfelle buprenorfin/nalokson påvirker evnen til å utføre slike aktiviteter.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigst rapporterte behandlingsrelaterte bivirkningene i pivotale kliniske studier var forstoppelse og symptomer ofte forbundet med abstinens (dvs. søvnløshet, hodepine, kvalme, hyperhidrose og smerter). Enkelte rapporter om krampeanfoll, oppkast, diaré og forhøyede leverfunksjonsprøver ble ansett som alvorlige.

De hyppigst rapporterte behandlingsrelaterte bivirkningene forbundet med sublingval eller bukkal administrasjon av buprenorfin/nalokson var henholdsvis oral hypestesi og oralt mukosaerytem. Andre behandlingsrelaterte bivirkninger rapportert av mer enn én pasient var forstoppelse, glossodyn og oppkast.

Bivirkningstabell

Bivirkninger rapportert ved overvåkning etter markedsføring er også tatt med.

Frekvensen av mulige bivirkninger angitt nedenfor er definert på følgende måte: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 1: Behandlingsrelaterte bivirkninger rapportert i kliniske studier av buprenorfin/nalokson samt ved overvåkning etter markedsføring

Organklasse-system	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
<i>Infeksiøse og parasittære sykdommer</i>		Influenza Infeksjon Faryngitt Rhinitt	Urinveisinfeksjon Vaginal infeksjon	
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>			Anemi Leukocytose Leukopeni Lymfadenopati Trombocytopeni	
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>			Overfølsomhet	Anafylaktisk sjokk
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>			Redusert appetitt Hyperglykemi Hyperlipidemi Hypoglykemi	
<i>Psykiatriske lidelser</i>	Søvnløshet	Angst Depresjon Redusert libido Nervøsitet Unormale tanker	Unormale drømmer Uro Apati Depersonalisering Legemiddel-avhengighet Euforisk sinnstemning Fiendtlighet	Hallusinasjon
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	Hodepine	Migrene Svimmelhet Hypertoni Parestesi Søvnighet	Hukommelsestap Oppmerksomhetsforstyrrelser Hyperkinesi Krampeanfoll	Hepatisk encefalopati Synkope

Organklasse-system	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
			Taleforstyrrelser Skjelving	
<i>Øyesykdommer</i>		Amblyopi Tårevæskeforstyrrelser	Konjunktivitt Miose Tåkesyn	
<i>Sykdommer i øre og labyrint</i>				Vertigo
<i>Hjertesykdommer</i>			Angina pectoris Bradykardi Hjerteinfarkt Palpitasjoner Takykardi	
<i>Karsykdommer</i>		Hypertensjon Vasodilatasjon	Hypotensjon	Ortostatisk hypotensjon
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>		Hoste	Astma Dyspné Gjesping	Bronkospasmer Respirasjons-hemming
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	Forstoppelse Kvalme	Abdominal-smerter Diaré Dyspepsi Flatulens Oralt mukosaerytem Oppkast	Oral hypestesi Glossodynii Munnsår Oralt ødem Orale smerter Oral parestesi Misfarget tunge	Glossitt Stomatitt Dental karies
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>		Leverfunksjonsforstyrrelser		Hepatitt Akutt hepatitt Gulsott Levernekrose Hepatorenalt syndrom
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>	Hyperhidrose	Kløe Utslett Urtikaria	Akne Alopeci Eksfoliativ dermatitt Tørr hud Knuter i huden	Angioødem
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>		Rygg smerter Artralgi Muskelkramper Myalgi	Artritt	
<i>Sykdommer i nyre og urinveier</i>		Unormal urin	Albuminuri Dysuri Hematuri Nyrestein Urinretensjon	
<i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</i>		Erektildysfunksjon	Amenoré Ejakulasjonsforstyrrelse Menoragi Metroragi	
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på</i>	Legemiddelabstinenssyndrom	Asteni Brystmerter	Hypotermi	Legemiddelabstinens-

Organklasse-system	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
<i>administrasjonsst edet</i>		Frysninger Pyreksi Sykdomsfølelse Smerter Perifert ødem		syndrom hos nyfødte
<i>Undersøkelser</i>		Unormale leverfunksjonsprøver Vektreduksjon	Økt blodkreatinin	Økning i transaminaser
<i>Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer</i>		Skader	Heteslag Forgiftning (intoksikasjon)	

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

I tilfeller med intravenøs feilbruk av legemidlet er det rapportert bivirkninger som kan tilskrives selve feilbruket og ikke legemidlet, som omfatter lokale reaksjoner, iblant sepsis (abscess, cellulitt), og potensielt alvorlig akutt hepatitt og andre infeksjoner, som lungebetennelse og endokarditt (se pkt. 4.4).

Hos pasienter med betydelig legemiddelavhengighet, kan oppstart av behandling med buprenorfin føre til et abstinenssyndrom tilsvarende det som er forbundet med nalokson (se pkt. 4.2 og 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

Respirasjonshemming som et resultat av hemming av sentralnervesystemet, er det viktigste symptomet som krever inngrep ved overdosering, fordi det kan føre til respirasjonsstans og dødsfall. Tegn på overdosering inkluderer også søvnighet, amblyopi, miose, hypotensjon, kvalme, oppkast og/eller taleforstyrrelser.

Behandling

Generelle støttende tiltak bør iverksettes, inkludert nøye overvåking av pasientens respirasjons- og hjertestatus. Symptomatisk behandling av respirasjonshemming og standard akuttbehandling bør iverksettes. Frie luftveier og assistert eller kontrollert pusting skal sikres. Pasienten bør overføres til et sted med nødvendig utstyr for gjenopplivning.

Hvis pasienten kaster opp, må man sørge for å hindre aspirasjon av oppkast.

Bruk av en opioidantagonist (dvs. nalokson) anbefales, til tross for den beskjedne effekten den har i reversering av luftveissymptomene av buprenorfin sammenlignet med effekten på rene agonistopioider.

Hvis nalokson brukes, bør den lange virketiden til buprenorfin tas hensyn til når behandlingsvarighet og overvåkning skal bestemmes, for å reversere effektene av en overdosering. Nalokson kan fjernes raskere enn buprenorfin, slik at symptomer på overdosering av buprenorfin som tidligere var under kontroll, kan komme tilbake. Det kan derfor være nødvendig med en kontinuerlig infusjon. Hvis infusjon ikke er mulig, kan det være nødvendig med gjentatt dosering med nalokson. Intravenøs infusjonshastighet skal titreres i henhold til pasientens respons.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre midler med virkning på nervesystemet, midler ved avhengighetslidelser, ATC-kode: N07BC51.

Virkningsmekanisme

Buprenorfin er en partiell opioidagonist/antagonist som bindes til μ og κ (kappa) opioidreseptorer i hjernen. Effekten ved opioid vedlikeholdsbehandling tilskrives langsomt reversibel binding til μ -opioidreseptorer, som over en lengre periode kan redusere avhengige pasienters behov for narkotika.

Maksimal opioidagonisteffekt ble observert i kliniske farmakologistudier av opioidavhengige personer.

Nalokson er en μ -opioidreseptorantagonist. Når det gis oralt eller sublingvalt i vanlige doser til pasienter med opioidabstinens viser nalokson liten eller ingen farmakologisk effekt på grunn av dets nesten fullstendige førstepassasjemetabolisme. Når det gis intravenøst til opioidavhengige personer forårsaker imidlertid nalokson i Suboxone betydelige opioidantagonisteffekter og opioidabstinens, og hindrer derfor intravenøst misbruk.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekt og sikkerhetsdata for buprenorfin/nalokson er primært hentet fra en ettårig klinisk studie som omfatter en 4 ukers randomisert dobbeltblindet sammenlikning av buprenorfin/nalokson, buprenorfin og placebo etterfulgt av en 48 ukers sikkerhetsstudie av buprenorfin/nalokson. I denne studien ble 326 heroinavhengige forsøkspersoner tilfeldig gitt enten 16 mg buprenorfin/nalokson per dag, 16 mg buprenorfin per dag eller placebo. For forsøkspersoner randomisert til en av de aktive behandlingene, begynte doseringen med 8 mg buprenorfin på dag 1, etterfulgt av 16 mg (to 8 mg) buprenorfin på dag 2. På dag 3 byttet de som var randomisert til å motta buprenorfin/nalokson til kombinasjonstabletten. Forsøkspersonene ble fulgt opp daglig på klinikken (mandag til fredag) for dosering og effektvurderinger. Doser til hjemmebruk ble gitt for helgene. Studiens primære sammenlikning var å vurdere effekten av buprenorfin og buprenorfin/nalokson individuelt mot placebo. Andelen av urinprøvene tatt tre ganger i uken som var negative for andre opioider enn studieopioider, var statistisk høyere for både buprenorfin/nalokson kontra placebo ($p < 0,0001$) og buprenorfin kontra placebo ($p < 0,0001$).

I en dobbeltblindet, dobbeldummy, parallellgruppestudie som sammenlignet buprenorfin etanoloppløsning med en ren agonist som aktiv kontroll, ble 162 forsøkspersoner randomisert til å motta sublingval etanoloppløsning av buprenorfin 8 mg/dag (en dose som er sammenlignbar med en daglig dose av 12 mg buprenorfin/nalokson), eller to relativt lave doser aktiv kontroll, en av disse var lav nok til å fungere som et alternativ til placebo, i en 3 til 10 dagers oppstartsfase, en 16 ukers vedlikeholdsfase og en 7 ukers avrusningsfase. Buprenorfin ble titrert til vedlikeholdsdose ved dag 3, og doser av aktiv kontroll ble titrert mer gradvis. Basert på andelen forsøkspersoner som fortsatte behandling og andelen urinprøver tatt tre ganger i uken som var negative for andre opioider enn studieopioider, var buprenorfin mer effektivt enn den lave dosen av aktiv kontroll med hensyn til å beholde heroinavhengige forsøkspersoner i behandling og redusere deres bruk av opioider under

behandling. Effekten av buprenorfin 8 mg per dag tilsvarte den som ble vist for den moderate dosen av aktiv kontroll, men ekvivalens ble ikke påvist.

I en multisenter, randomisert, kontrollert studie fikk 92 pasienter Suboxone film eller Suboxone sublingvaltabletter etter en 7 dagers innkjøringsperiode med Suboxone sublingvaltabletter. Det tok i gjennomsnitt 4 minutter før sublingvaltablettene var synlig oppløst og i gjennomsnitt 3 minutter før sublingvalfilmen var oppløst. Når det gjelder muligheten til å fjerne filmer som er påført sublingvalt, ble det vist at 30 sekunder etter påføring av én film, kunne ingen av studiedeltakerne ta ut igjen deler av eller hele filmen. Når to eller flere filmer ble administrert var det imidlertid større sannsynlighet for at deltakerne klarte å ta ut igjen deler av eller hele filmen etter 30 sekunder. Det skal ikke administreres mer enn to filmer på samme tid (se pkt. 4.2).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Buprenorfin

Absorpsjon

Når buprenorfin tas oralt gjennomgår det førstepassasjemetabolisme med N-dealkylering og glukuronidering i tynntarmen og leveren. Oral bruk av dette legemidlet er derfor ikke hensiktsmessig.

Plasmanivået av buprenorfin økte ved økende sublingval dose av buprenorfin/nalokson. Det var stor grad av interindividuell variasjon i buprenorfins plasmanivå, men den intraindividuelle variasjonen var liten.

Tabell 2. Farmakokinetiske parametere (gjennomsnitt ± SD) for buprenorfin og nalokson etter sublingval administrasjon av Suboxone film

Farmakokinetisk parameter	Suboxone film-dose (mg)			
	2 mg/0,5 mg	4 mg/1 mg*	8 mg/2 mg	12 mg/3 mg
Buprenorfin				
C _{max} ng/ml	0,947 ± 0,374	1,40 ± 0,687	3,37 ± 1,80	4,55 ± 2,50
T _{max} (timer) median, (min-max)	1,53 (0,75 - 4,0)	1,50 (0,5, 3,0)	1,25 (0,75 - 4,0)	1,50 (0,5, 3,0)
AUC _{inf} (ng.timer/ml)	8,654 ± 2,854	13,71 ± 5,875	30,45 ± 13,03	42,06 ± 14,64
t _{1/2} (timer)	33,41 ± 13,01	24,30 ± 11,03	32,82 ± 9,81	34,66 ± 9,16
Norbuprenorfin				
C _{max} ng/ml	0,312 ± 0,140	0,617 ± 0,311	1,40 ± 1,08	2,37 ± 1,87
T _{max} (timer) median, (min-max)	1,38 (0,5 - 8,0)	1,25 (0,5, 48,0)	1,25 (0,75 - 12,0)	1,25 (0,75, 8,0)
AUC _{inf} (ng.timer/ml)	14,52 ± 5,776	23,73 ± 10,60	54,91 ± 36,01	71,77 ± 29,38
t _{1/2} (timer)	56,09 ± 31,14	45,96 ± 40,13	41,96 ± 17,92	34,36 ± 7,92
Nalokson				
C _{max} ng/ml	0,054 ± 0,023	0,0698 ± 0,0378	0,193 ± 0,091	0,238 ± 0,144
T _{max} (timer) median, (min-max)	0,75 (0,5 - 2,0)	0,75 (0,5, 1,5)	0,75 (0,5 - 1,25)	0,75 (0,50, 1,25)
AUC _{inf} (ng.timer/ml)	0,137 ± 0,043	0,204 ± 0,108	0,481 ± 0,201	0,653 ± 0,309
t _{1/2} (timer)	5,00 ± 5,52	3,91 ± 3,37	6,25 ± 3,14	11,91 ± 13,80

*Det er ingen data for film styrke 4 mg/1 mg, som har proporsjonal sammensetning med film styrke 2 mg/0,5 mg og samme størrelse som film styrke 2 × 2 mg/0,5 mg.

Tabell 3. Endringer i farmakokinetiske parametere for Suboxone film administrert sublingvalt eller bukkalt sammenlignet med Suboxone sublingvaltablett

Dosering	Farmakokinetisk parameter	Økning i buprenorfin			Farmakokinetisk parameter	Økning i nalokson		
		Film sublingvalt sammenlignet med tablett sublingvalt	Film bukkalt sammenlignet med tablett sublingvalt	Film bukkalt sammenlignet med film sublingvalt		Film sublingvalt sammenlignet med tablett sublingvalt	Film bukkalt sammenlignet med tablett sublingvalt	Film bukkalt sammenlignet med film sublingvalt
1 × 2 mg/0,5 mg	C _{max}	22 %	25 %	-	C _{max}	-	-	-
	AUC _{0-last}	-	19 %	-	AUC _{0-last}	-	-	-
2 × 2 mg/0,5 mg	C _{max}	-	21 %	21 %	C _{max}	-	17 %	21 %
	AUC _{0-last}	-	23 %	16 %	AUC _{0-last}	-	22 %	24 %
1 × 8 mg/2 mg	C _{max}	28 %	34 %	-	C _{max}	41 %	54 %	-
	AUC _{0-last}	20 %	25 %	-	AUC _{0-last}	30 %	43 %	-
1 × 12 mg/3 mg	C _{max}	37 %	47 %	-	C _{max}	57 %	72 %	9 %
	AUC _{0-last}	21 %	29 %	-	AUC _{0-last}	45 %	57 %	-
1 × 8 mg/2 mg pluss 2 × 2 mg/0,5 mg	C _{max}	-	27 %	13 %	C _{max}	17 %	38 %	19 %
	AUC _{0-last}	-	23 %	-	AUC _{0-last}	-	30 %	19 %

Merknad 1. "- "representerer ingen endring når 90 % konfidensintervall for geometrisk gjennomsnittsratio for C_{max}- og AUC_{0-last}-verdier er innenfor 80 % til 125 %.

Merknad 2. Det er ingen data for film styrke 4 mg/1 mg, som har proporsjonal sammensetning med film styrke 2 mg/0,5 mg og samme størrelse som film styrke 2 × 2 mg/0,5 mg.

Distribusjon

Absorpsjonen av buprenorfin etterfølges av en rask distribusjonsfase (distribusjonshalveringstid 2 til 5 timer).

Buprenorfin er svært lipofilt, noe som gir rask penetrasjon av blod-hjernebarrieren.

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

Biotransformasjon

Buprenorfin metaboliseres primært ved N-dealkylering via CYP3A4 i levermikrosomer.

Modermolekylet og den primære dealkylerte metabolitten norbuprenorfin gjennomgår påfølgende glukuronidering. Norbuprenorfin bindes til opioidreseptorer *in vitro*, men det er ikke kjent om norbuprenorfin bidrar til samlet effekt av buprenorfin/nalokson.

Eliminasjon

Eliminasjon av buprenorfin er bi- eller trieksponensiell, og gjennomsnittlig terminal eliminasjonshalveringstid fra plasma er rapportert i tabell 2.

Buprenorfin skilles ut i feces (~70 %) ved biliær utskillelse av glukurokonjugerte metabolitter, og resten (~30 %) skilles ut i urin.

Linearitet/ikke-linearitet

Buprenorfins C_{max} og AUC øker lineært ved økende dose (i området 4 til 16 mg), selv om økningen ikke er direkte doseproporsjonal.

Nalokson

Absorpsjon

Naloksons maksimale plasmakonsentrasjon var for lav til å vurdere doseproporsjonalitet, og hos syv av åtte forsøkspersoner som hadde plasmanivå av nalokson over kvantifiseringsgrensen (0,05 ng/ml), ble nalokson ikke påvist senere enn 2 timer etter dosering.

Nalokson er ikke vist å påvirke farmakokinetikken til buprenorfin, og buprenorfin sublingvaltabletter og buprenorfin/nalokson sublingvalfilm gir tilsvarende plasmakonsentrasjoner av buprenorfin.

Distribusjon

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

Biotransformasjon

Nalokson metaboliseres i leveren, primært ved glukuronidkonjugering, og skilles ut i urin. Nalokson gjennomgår direkte glukuronidering til nalokson-3-glukuronid, samt N-dealkylering og reduksjon av 6-oksogruppen.

Eliminasjon

Nalokson skilles ut i urin, med en gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid fra plasma på 2 til 12 timer.

Spesielle pasientgrupper

Eldre

Ingen farmakokinetiske data for eldre pasienter er tilgjengelig.

Nedsatt nyrefunksjon

Renal eliminasjon spiller en relativt liten rolle (~ 30 %) i totalclearance av buprenorfin/nalokson. Ingen endring av dose basert på nyrefunksjonen er nødvendig, men forsiktighet anbefales ved behandling av pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.3).

Nedsatt leverfunksjon

Effekten av nedsatt leverfunksjon på farmakokinetikken til buprenorfin ble evaluert i en studie utført etter markedsføring. Tabell 4 oppsummerer resultatene fra en klinisk studie hvor eksponeringen av buprenorfin og nalokson ble fastslått etter administrasjon av en buprenorfin/nalokson 2,0/0,5 mg sublingvaltablett til friske forsøkspersoner og til forsøkspersoner med ulik grad av nedsatt leverfunksjon.

Tabell 4. Effekt av nedsatt leverfunksjon på farmakokinetiske parametere for buprenorfin og nalokson etter administrasjon av Suboxone (endring sammenlignet med friske forsøkspersoner)

Farmakokinetisk parameter	Lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A) (n = 9)	Moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B) (n = 8)	Alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C) (n = 8)
Buprenorfin			
C _{max}	1,2 ganger økning	1,1 ganger økning	1,7 ganger økning
AUC _{last}	Tilsvarende kontroll	1,6 ganger økning	2,8 ganger økning
Nalokson			
C _{max}	Tilsvarende kontroll	2,7 ganger økning	11,3 ganger økning
AUC _{last}	0,2 ganger lavere	3,2 ganger økning	14,0 ganger økning

Generelt økte plasmaeksponeringen av buprenorfin ca. 3 ganger hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, mens plasmaeksponeringen av nalokson økte 14 ganger ved alvorlig nedsatt leverfunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Kombinasjonen av buprenorfin og nalokson har blitt undersøkt i dyrestudier av akutt toksisitet og toksisitetstester ved gjentatt dosering (opptil 90 dager hos rotter). Ingen synergistisk økning av

toksisitet har blitt observert. Bivirkninger var basert på den kjente farmakologiske virkningen av opioidagonister og/eller -antagonister.

Kombinasjonen (4:1) av buprenorfinhydroklorid og naloksonhydroklorid var ikke mutagen i en bakteriell mutasjonsundersøkelse (Ames-test), og var ikke klastogen i en *in vitro* cytogenetisk analyse i humane lymfocytter eller en intravenøs mikronukleustest hos rotter.

Reproduksjonsstudier med buprenorfin og nalokson (ratio 1:1) gitt peroralt indikerte at embryodødelighet forekom hos rotter i forbindelse med maternal toksisitet ved alle doser. Den laveste undersøkte dosen representerte eksponeringer på 1 x maksimal human terapeutisk dose for buprenorfin og 5 x maksimal terapeutisk dose for nalokson beregnet som mg/m². Ingen utviklingstoksisitet ble observert hos kaniner ved maternaltoksiske doser. Videre har ingen teratogenitet blitt observert hos rotter eller kaniner. Ingen peri-postnatal studie har blitt utført med buprenorfin/nalokson, men maternal peroral buprenorfin gitt i høye doser under drektighet og diegiving resulterte i vanskelig fødsel (muligens som et resultat av den sedative effekten til buprenorfin), høy neonatal dødelighet og en noe forsinket utvikling av enkelte nevrologiske funksjoner (underlagsorienteringsrefleks og skrekkrefleks) hos nyfødte rotter.

Administrasjon av buprenorfin/nalokson i føret til rotter ga ved doser på 500 ppm eller mer en reduksjon i fertilitet vist ved reduserte konsepsjonsrater hos hunnrotter. En dose gitt i føret på 100 ppm (beregnet eksponering av buprenorfin ca. 2,4 x human dose på 24 mg buprenorfin/nalokson basert på AUC, plasmanivået av nalokson var under deteksjonsgrensen hos rotter) hadde ingen negativ effekt på fertilitet hos hunnrotter.

En karsinogenitetsstudie med buprenorfin/nalokson ble utført på rotter ved doser på 7, 30 og 120 mg/kg/dag, med anslått eksponering på 3 til 75 ganger human daglig sublingval dose på 16 mg beregnet som mg/m². Statistisk signifikant økning i forekomsten av godartede adenomer i interstitielle testikkelceller (Leydigceller) ble observert i alle doseringsgrupper.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Makrogol
Maltitol, flytende
Naturlig limesmak
Hypromellose
Sitronsyre
Acesulfamkalium
Natriumsitrat
Paraoransje (E 110)

Trykkfarge
Propylenglykol (E 1520)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Filmene er pakket enkeltvis i barnesikrede doseposser bestående av fire komposittlag av polyetylentereftalat (PET), lavtetthetspolyetylen (LDPE), aluminiumsfolie og lavtetthetspolyetylen (LDPE), som er varmekselet i kantene.

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

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublin 2
D02 DK44
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Suboxone 2 mg/0,5 mg sublingvalfilm

EU/1/06/359/007 7 × 1 sublingvalfilm

EU/1/06/359/008 14 × 1 sublingvalfilm

EU/1/06/359/009 28 × 1 sublingvalfilm

Suboxone 4 mg/1 mg sublingvalfilm

EU/1/06/359/010 7 × 1 sublingvalfilm

EU/1/06/359/011 14 × 1 sublingvalfilm

EU/1/06/359/012 28 × 1 sublingvalfilm

Suboxone 8 mg/2 mg sublingvalfilm

EU/1/06/359/013 7 × 1 sublingvalfilm

EU/1/06/359/014 14 × 1 sublingvalfilm

EU/1/06/359/015 28 × 1 sublingvalfilm

Suboxone 12 mg/3 mg sublingvalfilm

EU/1/06/359/016 7 × 1 sublingvalfilm

EU/1/06/359/017 14 × 1 sublingvalfilm

EU/1/06/359/018 28 × 1 sublingvalfilm

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 26. september 2006

Dato for siste fornyelse: 16. september 2011

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH
RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER
VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER
VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK
AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublin 2
D02 DK44
Irland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt særlig og begrenset forskrivning (se Vedlegg I: Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringsystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**PAKKE MED 7 og 28 TABLETTER 2 mg STYRKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Suboxone 2 mg/0,5 mg sublingvaltabletter
buprenorfin/nalokson

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver sublingvaltablett inneholder 2 mg buprenorfin (som hydroklorid) og 0,5 mg nalokson (som hydrokloriddihydrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktosemonohydrat.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 sublingvaltabletter
28 sublingvaltabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Sublingval bruk
Skal ikke svelges.
Hold tablett under tungen til den er oppløst.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublin 2
D02 DK44
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Suboxone 2 mg/0,5 mg sublingvaltabletter

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
PAKKE MED 7 og 28 TABLETTER 2 mg STYRKE**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Suboxone 2 mg/0,5 mg sublingvaltabletter
buprenorfin/nalokson

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Indivior Europe Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**PAKKE MED 7 og 28 TABLETTER 8 mg STYRKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Suboxone 8 mg/2 mg sublingvaltabletter
buprenorfin/nalokson

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver sublingvaltablett inneholder 8 mg buprenorfin (som hydroklorid) og 2 mg nalokson (som hydrokloriddihydrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktosemonohydrat.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 sublingvaltabletter
28 sublingvaltabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Sublingval bruk
Skal ikke svelges.
Hold tablett under tungen til den er oppløst.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublin 2
D02 DK44
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Suboxone 8 mg/2 mg sublingvaltabletter

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
PAKKE MED 7 og 28 TABLETTER 8 mg STYRKE**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Suboxone 8 mg/2 mg sublingvaltabletter
buprenorfin/nalokson

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Indivior Europe Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**PAKKE MED 7 og 28 TABLETTER 16 mg STYRKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Suboxone 16 mg/4 mg sublingvaltabletter
buprenorfin/nalokson

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver sublingvaltablett inneholder 16 mg buprenorfin (som hydroklorid) og 4 mg nalokson (som hydrokloriddihydrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktosemonohydrat.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 sublingvaltabletter
28 sublingvaltabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Sublingval bruk
Skal ikke svelges.
Hold tablett under tungen til den er oppløst.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublin 2
D02 DK44
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Suboxone 16 mg/4 mg sublingvaltabletter

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
PAKKE MED 7 og 28 TABLETTER 16 mg STYRKE**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Suboxone 16 mg/4 mg sublingvaltabletter
buprenorfin/nalokson

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Indivior Europe Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Suboxone 2 mg/0,5 mg sublingvalfilm
buprenorfin/nalokson

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver film inneholder 2 mg buprenorfin (som hydroklorid) og 0,5 mg nalokson (som hydrokloriddihydrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder maltitol, flytende og paraoransje (E 110)
Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Sublingvalfilm

7 × 1 sublingvalfilm
14 × 1 sublingvalfilm
28 × 1 sublingvalfilm

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Kun til sublingval bruk og/eller bukkal bruk.
Skal ikke svelges eller tygges.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublin 2
D02 DK44
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Suboxone 2 mg/0,5 mg sublingvalfilm

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

DOSEPOSE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Suboxone 2 mg/0,5 mg sublingvalfilm
buprenorphine/naloxone
buprenorfin/nalokson

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

sublingval bruk og/eller bukkal bruk

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 sublingvalfilm

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Suboxone 4 mg/1 mg sublingvalfilm
buprenorfin/nalokson

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver film inneholder 4 mg buprenorfin (som hydroklorid) og 1 mg nalokson (som hydrokloriddihydrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder maltitol, flytende og paraoransje (E 110)
Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Sublingvalfilm

7 × 1 sublingvalfilm
14 × 1 sublingvalfilm
28 × 1 sublingvalfilm

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Kun til sublingval bruk og/eller bukkal bruk.
Skal ikke svelges eller tygges.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.

10. EVENTUELLE SPESEILLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublin 2
D02 DK44
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Suboxone 4 mg/1 mg sublingvalfilm

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

DOSEPOSE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Suboxone 4 mg/1 mg sublingvalfilm
buprenorphine/naloxone
buprenorfin/nalokson

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

sublingval bruk og/eller bukkal bruk

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 sublingvalfilm

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Suboxone 8 mg/2 mg sublingvalfilm
buprenorfin/nalokson

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver film inneholder 8 mg buprenorfin (som hydroklorid) og 2 mg nalokson (som hydrokloriddihydrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder maltitol, flytende og paraoransje (E 110)
Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Sublingvalfilm

7 × 1 sublingvalfilm
14 × 1 sublingvalfilm
28 × 1 sublingvalfilm

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Kun til sublingval bruk og/eller bukkal bruk.
Skal ikke svelges eller tygges.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.

10. EVENTUELLE SPESELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublin 2
D02 DK44
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Suboxone 8 mg/2 mg sublingvalfilm

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

DOSEPOSE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Suboxone 8 mg/2 mg sublingvalfilm
buprenorphine/naloxone
buprenorfin/nalokson

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

sublingval bruk og/eller bukkal bruk

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 sublingvalfilm

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Suboxone 12 mg/3 mg sublingvalfilm
buprenorfin/nalokson

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver film inneholder 12 mg buprenorfin (som hydroklorid) og 3 mg nalokson (som hydrokloriddihydrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder maltitol, flytende og paraoransje (E 110)
Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Sublingvalfilm

7 × 1 sublingvalfilm
14 × 1 sublingvalfilm
28 × 1 sublingvalfilm

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Kun til sublingval bruk og/eller bukkal bruk.
Skal ikke svelges eller tygges.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.

10. EVENTUELLE SPESEILLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublin 2
D02 DK44
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Suboxone 12 mg/3 mg sublingvalfilm

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

DOSEPOSE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Suboxone 12 mg/3 mg sublingvalfilm
buprenorphine/naloxone
buprenorfin/nalokson

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

sublingval bruk og/eller bukkal bruk

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 sublingvalfilm

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Suboxone 2 mg/0,5 mg sublingvaltabletter

Suboxone 8 mg/2 mg sublingvaltabletter

Suboxone 16 mg/4 mg sublingvaltabletter

buprenorfin / nalokson

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Suboxone er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Suboxone
3. Hvordan du bruker Suboxone
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Suboxone
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Suboxone er og hva det brukes mot

Suboxone brukes til behandling av avhengighet av opioide (narkotiske) legemidler, slik som heroin eller morfin, hos narkomane som har samtykket til å bli behandlet for sin avhengighet. Suboxone brukes hos voksne og ungdom over 15 år, som også får medisinsk, sosial og psykologisk oppfølging.

2. Hva du må vite før du bruker Suboxone

Bruk ikke Suboxone

- dersom du er allergisk overfor buprenorfin, nalokson eller noen av de andre innholdstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- dersom du har **alvorlige pustevansker**
- dersom du har **alvorlige leverproblemer**
- dersom du er i alkoholrus eller skjelver, svetter, har angst, forvirring eller hallusinasjoner forårsaket av alkohol
- dersom du tar naltrekson eller nalmefen til behandling av alkohol- eller opioidavhengighet.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du bruker Suboxone dersom du har:

- astma eller andre pustevansker
- leverproblemer, slik som hepatitt
- lavt blodtrykk
- nylig oppstått hodeskade eller hjernesykdom
- urinveislidelse (spesielt i forbindelse med forstørret prostata hos menn)
- nyresykdom
- problemer med skjoldbruskkjertelen

- forstyrrelser i binyrebarken (adrenokortikal lidelse, f.eks. Addisons sykdom)
- depresjon eller andre tilstander som behandles med antidepressiva. Bruken av disse legemidlene sammen med Suboxone kan føre til serotonergt syndrom, en potensielt livstruende tilstand (se "Andre legemidler og Suboxone").

Viktige ting å være oppmerksom på:

- Kontakt et akuttmottak umiddelbart ved utilsiktet inntak eller mistanke om inntak.
- **Ekstra oppfølging**
Det er mulig at du vil bli fulgt tettere opp av legen dersom du er over 65 år.
- **Feilbruk og misbruk**
Dette legemidlet kan være et mål for personer som misbruker reseptpliktige legemidler, og skal oppbevares på en trygg plass for å beskytte det mot tyveri (se avsnitt 5). **Ikke gi dette legemidlet til andre.** Det kan medføre dødsfall eller skade dem på andre måter.
- **Pustevansker**
Noen personer har dødd av åndedrettssvikt (manglende evne til å puste) fordi de har brukt buprenorfin på feil måte eller har tatt det sammen med andre stoffer som demper sentralnervesystemet, slik som alkohol, benzodiazepiner (beroligende midler) eller andre opioider.

Dette legemidlet kan gi alvorlig, potensielt dødelig, åndedrettshemming (reduert evne til å puste) hos barn og personer som ikke er avhengige og tar det ved et uhell eller med hensikt.
- **Søvnrelaterte pusteforstyrrelser**
Suboxone kan gi søvnrelaterte pusteforstyrrelser, slik som søvnapné (pustestopp under søvn) og søvnrelatert hypoksemi (lavt oksygennivå i blodet). Symptomene kan omfatte pustestopp under søvn, oppvåkning om natten på grunn av kortpustethet, problemer med sammenhengende søvn eller uttalt søvnighet på dagtid. Kontakt lege hvis du eller en annen person legger merke til slike symptomer. Legen kan vurdere å redusere dosen din.
- **Avhengighet**
Dette legemidlet kan medføre avhengighet.
- **Abstinenssymptomer**
Dette legemidlet kan gi opioidabstinenssymptomer dersom du tar det for snart etter at du har tatt opioider. Du skal la det gå minst 6 timer etter bruk av et opioid med kort virketid (f.eks. morfin, heroin) eller minst 24 timer etter bruk av et opioid med lang virketid, slik som metadon.

Dette legemidlet kan også gi abstinenssymptomer dersom du slutter brått å ta det. Se avsnitt 3 "Å avbryte behandlingen".
- **Leverskade**
Leverskade har forekommet etter bruk av Suboxone, spesielt når legemidlet brukes feil. Dette kan også skyldes virusinfeksjoner (f.eks. kronisk hepatitt C), alkoholmisbruk, anoreksi eller bruk av andre legemidler som kan skade leveren (se avsnitt 4). **Legen kan ta regelmessige blodprøver for å overvåke leverens tilstand. Snakk med legen før du starter behandling med Suboxone dersom du har leverproblemer.**
- **Blodtrykk**
Dette legemidlet kan gi plutselig blodtrykksfall, slik at du blir svimmel når du reiser deg for raskt fra sittende eller liggende stilling.

- **Diagnostisering av andre medisinske tilstander**

Dette legemidlet kan dekke over smertesyntomer som kunne bidratt til diagnostisering av enkelte sykdommer. Du må fortelle legen din at du tar dette legemidlet.

Barn og ungdom

Ikke gi dette legemidlet til **barn under 15 år**. Dersom du er mellom 15 og 18 år, er det mulig at legen vil følge deg tettere opp under behandling, på grunn av manglende data for denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Suboxone

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Noen legemidler kan øke bivirkningene av Suboxone, og disse kan være alvorlige. Bruk ikke andre legemidler mens du tar Suboxone, uten å snakke med lege først, spesielt:

- **Benzodiazepiner** (brukes til behandling av angst eller søvnforstyrrelser), slik som diazepam, temazepam eller alprazolam. Samtidig bruk av Suboxone og beroligende legemidler, slik som benzodiazepiner eller beslektede legemidler, øker risikoen for døsighet, pustevansker (åndedrettshemming) og koma, og kan være livstruende. På grunn av dette skal samtidig bruk kun overveies når det ikke foreligger andre behandlingsalternativer. Dersom legen din likevel foreskriver Suboxone sammen med beroligende legemidler, skal legen begrense dose og varighet av samtidig behandling. Fortell legen om alle beroligende legemidler du tar, og følg legens doseanbefaling nøye. Det kan være bra å be venner eller slektninger være oppmerksomme på tegnene og symptomene nevnt ovenfor. Kontakt legen dersom du får slike symptomer.
- Gabapentin eller pregabalin til behandling av epilepsi eller smerter grunnet nerveproblemer (nevropatiske smerter).
- **Andre legemidler som gjør deg søvnnig**, som brukes til behandling av sykdommer som angst, søvnløshet, kramper/epilepsianfall, smerter. Disse legemiddeltypene kan redusere din årvåkenhet og gjøre det vanskelig å kjøre og bruke maskiner. De kan også virke dempende på sentralnervesystemet, noe som er svært alvorlig. Nedenfor er en liste med eksempler på disse legemiddeltypene:
 - andre legemidler som inneholder opioider, slik som metadon, enkelte smertestillende og hostedempende midler.
 - antidepressive midler (brukes til behandling av depresjon), slik som isokarboksazid, fenelzin, selegilin, tranlykypromin og valproat, kan øke virkningen av dette legemidlet.
 - beroligende H1-reseptorantagonister (brukes til behandling av allergiske reaksjoner), slik som difenhydramin og klorfeniramin.
 - barbiturater (brukes som sovemidler eller beroligende midler), slik som fenobarbital, sekobarbital.
 - beroligende midler (brukes som sovemidler eller beroligende midler), slik som kloralhydrat.
- **Antidepressiva** slik som moklobemid, tranlykypromin, citalopram, escitalopram, fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin, sertralin, duloksetin, venlafaksin, amitriptylin, doksepin, eller trimipramin. Disse legemidlene kan interagere med Suboxone. Du kan oppleve symptomer som ufrivillige rytmiske muskelsammentrekninger, inkludert muskler som kontrollerer øyebevegelser, uro/rastløshet, hallusinasjoner, koma, overdreven svetting, skjelving, overdrevne reflekser, økt muskelspenning, kroppstemperatur over 38 °C. Kontakt lege hvis du opplever slike symptomer.
- klonidin (brukes til behandling av høyt blodtrykk) kan forlenge virkningen av dette legemidlet.
- antiretrovirale midler (brukes til behandling av hiv), slik som ritonavir, nelfinavir, indinavir, kan øke virkningen av dette legemidlet.
- visse soppmidler (brukes til behandling av soppinfeksjoner), slik som ketokonazol, itrakonazol, visse antibiotika, kan forlenge virkningen av dette legemidlet.

- noen legemidler kan redusere virkningen av Suboxone. Dette omfatter legemidler som brukes til behandling av epilepsi (slik som karbamazepin og fenytoin) og legemidler som brukes til behandling av tuberkulose (rifampicin).
- naltrekson og nalmefen (legemidler som brukes til behandling av avhengighetstilstander) kan hemme virkningen av Suboxone. De skal ikke tas samtidig med behandling med Suboxone fordi du kan oppleve plutselig forekomst av langvarig og intens abstinens.

Inntak av Suboxone sammen med mat, drikke og alkohol

Drikk ikke alkohol mens du behandles med dette legemidlet. Alkohol kan øke døsigthet og risikoen for åndedrettssvikt hvis det inntas sammen med Suboxone. Ikke svelg eller innta mat eller drikke før tablettene er fullstendig oppløst.

Graviditet og amming

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Risikoen ved bruk av Suboxone hos gravide kvinner er ikke kjent. Legen bestemmer om du skal fortsette behandlingen med et annet legemiddel.

Ved bruk under graviditet, særlig sent i svangerskapet, kan legemidler som Suboxone gi legemiddelabstinenssymptomer, inkludert pustevansker, hos det nyfødte barnet. Disse kan oppstå flere dager etter fødselen.

Du skal ikke amme mens du tar dette legemidlet, da buprenorfin går over i morsmelk.

Kjøring og bruk av maskiner

Du skal ikke kjøre, sykle, bruke verktøy eller maskiner eller utføre risikofylte aktiviteter før du vet hvordan dette legemidlet påvirker deg. Suboxone kan gi døsigthet, svimmelhet eller nedsette din evne til å tenke. Dette kan forekomme hyppigere de første behandlingsukene mens dosen endres, men det kan også oppstå hvis du drikker alkohol eller tar andre beroligende legemidler samtidig med Suboxone.

Suboxone inneholder laktose og natrium

Dette legemidlet inneholder laktose. Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Suboxone

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Behandlingen foreskrives og følges opp av leger med erfaring innen behandling av legemiddelavhengighet.

Legen velger den dosen som er best for deg. Under behandlingen kan legen justere dosen, avhengig av effekten du får av behandlingen.

Behandlingsstart

Den anbefalte startdosen for voksne og ungdom over 15 år er vanligvis to Suboxone 2 mg/0,5 mg sublingvaltabletter.

Denne dosen kan gjentas to ganger på dag 1, avhengig av ditt behov.

Du skal merke de klare tegnene på abstinens før du tar din første dose med Suboxone. Legen forteller deg når du skal ta din første dose.

- Oppstart av behandling med Suboxone hvis du er **avhengig av heroin**

Dersom du er avhengig av heroin eller et opioid med kort virketid, skal du ta din første dose når det oppstår tegn på abstinens, **minst 6 timer etter siste gang du brukte opioider.**

- Oppstart av behandling med Suboxone hvis du er **avhengig av metadon**

Dersom du har brukt metadon eller et opioid med lang virketid, skal metadondosen ideelt sett reduseres til under 30 mg/døgn før du starter behandling med Suboxone. Den første dosen av Suboxone skal tas når det oppstår tegn på abstinens, og **minst 24 timer etter siste gang du brukte metadon.**

Bruk av Suboxone

- Ta dosen én gang daglig ved å plassere tablettene under tungen.
- Behold tablettene på plass under tungen til de er **fullstendig oppløst**. Dette kan ta 5-10 minutter.
- Ikke tygg eller svelg tablettene, da legemidlet ikke vil virke og du kan få abstinenssymptomer.

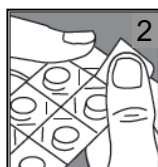
Ikke innta mat eller drikke før tablettene er fullstendig oppløst.

Hvordan du tar tablettene ut av blisterpakningen

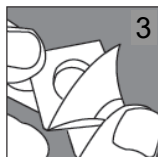
1



1 - Ikke trykk tablettene gjennom folien.



2 - Skill ut én enkel del av blisterpakningen ved å rive langs de perforerte linjene.



3 – Begynn fra kanten der forseglingen er hevet, og trekk av folien på baksiden for å få ut tablettene.

Hvis blisterpakningen er skadd, skal du kaste tablettene.

Dosejustering og vedlikeholdsbehandling:

De første dagene etter at du har startet med behandling kan legen øke dosen av Suboxone basert på ditt behov. Hvis du mener at virkningen av Suboxone er for kraftig eller for svak, bør du snakke med legen eller apoteket. **Maksimal døgndose er 24 mg buprenorfin.**

Etter en periode med vellykket behandling, kan du bli enig med legen om å redusere dosen gradvis til en lavere vedlikeholdsdose.

Å avbryte behandlingen

Avhengig av din tilstand, kan doseringen av Suboxone reduseres videre under tett medisinsk oppfølging, til den til slutt muligens kan avbrytes.

Du må ikke endre behandlingen på noen måte eller avbryte behandlingen uten at det er avtalt med legen som behandler deg.

Dersom du tar for mye av Suboxone

Dersom du eller noen andre tar for mye av dette legemidlet, må dere umiddelbart oppsøke eller bringes til et akuttmottak eller sykehus for behandling, da **overdose** med Suboxone kan gi alvorlige og livstruende pustevansker.

Symptomer på overdose kan omfatte søvnighet og koordinasjonsvansker med langsomme reflekser, tåkesyn og/eller uklar tale. Du kan bli ute av stand til å tenke klart og kan puste mye langsommere enn det som er normalt for deg.

Dersom du har glemt å ta Suboxone

Snakk med legen så snart som mulig dersom du glemmer en dose.

Dersom du avbryter behandling med Suboxone

Du må ikke endre behandlingen på noen måte eller avbryte behandlingen uten at det er avtalt med legen som behandler deg. **Å avbryte behandlingen brått kan gi abstinenssymptomer.**

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Snakk med legen din eller oppsøk legehjelp umiddelbart dersom du får bivirkninger som:

- hevelse i ansikt, lepper, tunge eller svelg som kan gi svelge- eller pustevansker, alvorlig elveblest. Dette kan være tegn på en livstruende allergisk reaksjon.
- søvnighet og koordinasjonsvansker, tåkesyn, uklar tale, manglende evne til å tenke godt eller klart, eller at pusten blir mye langsommere enn det som er normalt for deg.

Snakk også med legen din umiddelbart dersom du får bivirkninger som:

- kraftig tretthet, kløe med gulfarging av hud eller øyne. Dette kan være symptomer på leverskade.
- se eller høre ting som ikke er der (hallusinasjoner).

Bivirkninger rapportert med Suboxone

<i>Svært vanlige bivirkninger (kan ramme flere enn 1 av 10 personer):</i>
Søvnløshet, forstoppelse, kvalme, uttalt svetting, hodepine, legemiddelabstinenssyndrom
<i>Vanlige bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 10 personer):</i>
Vekttap, hevelse i hender og føtter, døsigheit, angst, nervøsitet, prikking i huden, depresjon, redusert sexlyst, økt muskelspenning, tankeforstyrrelser, økt tåreproduksjon (rennende øyne) eller andre tåreforstyrrelser, tåkesyn, rødming, økt blodtrykk, migrene, rennende nese, sår hals og smerter ved svelging, økt hoste, urolig mage eller andre mageplager, diaré, unormal leverfunksjon, luft i magen, oppkast, utslett, kløe, elveblest, smerter, leddsmerter, muskelsmerter, leggkramper (muskelspasmer), vansker med å få eller beholde ereksjon, unormal urin, magesmerter, ryggmerter, svakhet, infeksjon, frysninger, brystmerter, feber, influensalignende symptomer, sykdomsfølelse, skade ved uhell forårsaket av tap av oppmerksomhet eller koordinasjon, besvimelsestendens og svimmelhet.
<i>Mindre vanlige bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 100 personer):</i>
Hovne kjertler (lymfeknuter), uro, skjelving, unormale drømmer, økt muskelaktivitet, depersonalisering (ikke føle seg som seg selv), legemiddelavhengighet, amnesi (hukommelsesforstyrrelser), tap av interesse, overdreven velværefølelse, kramper (epilepsianfall), taleforstyrrelser, små pupiller, vannlatingsvansker, øyebetennelse eller -infeksjon, rask eller langsom puls, lavt blodtrykk, hjertebank, hjerteinfarkt, tetthet i brystet, kortpustethet, astma, gjesping, smerter og sår i munnen, misfarging av tungen, kviser, knuter i huden, hårtap, tørr eller flassende hud, betennelse i ledd, urinveisinfeksjon, unormale blodprøver, blod i urinen, unormal sædutløsning, menstruasjons- eller skjedeplager, nyrestein, protein i urinen, smertefull eller vansker ved vannlating, følsomhet for varme eller kulde, heteslag, tap av matlyst, fiendtlighet.
<i>Ikke kjent (frekvensen kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data):</i>
Plutselige abstinenssymptomer på grunn av inntak av Suboxone for raskt etter bruk av illegale opioider, legemiddelabstinenssyndrom hos nyfødte barn, langsom pust eller pustevansker, tannrâte, leverskade med eller uten gulsott, hallusinasjoner, hevelse i ansikt og svelg eller livstruende allergiske reaksjoner, blodtrykksfall ved endring fra sittende eller liggende til stående stilling.

Feilbruk av dette legemidlet ved å injisere det kan gi abstinenssymptomer, infeksjoner, andre hudreaksjoner og eventuelt alvorlige leverproblemer (se Advarsler og forsiktighetsregler).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Suboxone

Oppbevares utilgjengelig for barn og andre medlemmer av husstanden. **Det kan forårsake alvorlig skade og være dødelig for personer som tar dette legemidlet utilsiktet eller med hensikt, dersom det ikke er skrevet ut til dem.**

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser, men Suboxone kan være et mål for personer som misbruker reseptpliktige legemidler. Oppbevar dette legemidlet på en trygg plass for å beskytte det mot tyveri.

Oppbevar blisterpakningen trygt.
Blisterpakningen skal aldri åpnes på forhånd.

Ta ikke dette legemidlet i barns nærvær.

Kontakt et akuttmottak umiddelbart ved utilsiktet inntak eller mistanke om inntak.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Suboxone

- Virkestoffer er buprenorfin og nalokson.
Hver 2 mg/0,5 mg sublingvaltablett inneholder 2 mg buprenorfin (som hydroklorid) og 0,5 mg nalokson (som hydrokloriddihydrat).
Hver 8 mg/2 mg sublingvaltablett inneholder 8 mg buprenorfin (som hydroklorid) og 2 mg nalokson (som hydrokloriddihydrat).
Hver 16 mg/4 mg sublingvaltablett inneholder 16 mg buprenorfin (som hydroklorid) og 4 mg nalokson (som hydrokloriddihydrat).
- Andre innholdsstoffer er laktosemonohydrat, mannitol, maisstivelse, povidon K 30, sitronsyre vannfri, natriumsitrat, magnesiumstearat, acesulfamkalium og naturlig sitron- og limesmak.

Hvordan Suboxone ser ut og innholdet i pakningen

Suboxone 2 mg/0,5 mg sublingvaltabletter er hvite sekskantede bikonvekse tabletter på 6,5 mm, preget med "N2" på den ene siden.

Suboxone 8 mg/2 mg sublingvaltabletter er hvite, sekskantede, bikonvekse tabletter på 11 mm, preget med "N8" på den ene siden.

Suboxone 16 mg/4 mg sublingvaltabletter er hvite, runde, bikonvekse tabletter på 10,5 mm, preget med "N16" på den ene siden.

Pakket i pakninger på 7 og 28 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelse og tilvirker

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublin 2
D02 DK44
Irland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {måned ÅÅÅÅ}.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Suboxone 2 mg/0,5 mg sublingvalfilm

Suboxone 4 mg/1 mg sublingvalfilm

Suboxone 8 mg/2 mg sublingvalfilm

Suboxone 12 mg/3 mg sublingvalfilm

buprenorfin/nalokson
(buprenorphine/naloxone)

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Suboxone er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Suboxone
3. Hvordan du bruker Suboxone
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Suboxone
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Suboxone er og hva det brukes mot

Suboxone brukes til behandling av **avhengighet av opioide (narkotiske) legemidler, slik som heroin eller morfin, hos pasienter som** har samtykket til å bli behandlet for sin avhengighet.

Suboxone brukes hos **voksne og ungdom over 15 år**, som også får medisinsk, sosial og psykologisk oppfølging.

2. Hva du må vite før du bruker Suboxone

Bruk ikke Suboxone

- dersom du er **allergisk** overfor **buprenorfin, nalokson** eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- dersom du har **alvorlige pustevansker**
- dersom du har **alvorlige leverproblemer**
- dersom du er i **alkoholrus** eller skjelver, svetter, har angst, forvirring eller hallusinasjoner forårsaket av alkohol
- dersom du **tar naltrekson eller nalmefen** til behandling av alkohol- eller opioidavhengighet.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du bruker Suboxone dersom du har:

- astma eller andre pustevansker
- leverproblemer, slik som hepatitt
- lavt blodtrykk
- nylig oppstått hodeskade eller hjernesykdom
- urinveislidelse (spesielt i forbindelse med forstørret prostata hos menn)

- nyresykdom
- problemer med skjoldbruskkjertelen
- forstyrrelser i binyrebarken (adrenokortikal lidelse, f.eks. Addisons sykdom)
- depresjon eller andre tilstander som behandles med antidepressiva. Bruken av disse legemidlene sammen med Suboxone kan føre til serotonergt syndrom, en potensielt livstruende tilstand (se "Andre legemidler og Suboxone").

Viktige ting å være oppmerksom på:

- Kontakt et akuttmottak umiddelbart ved utilsiktet inntak eller mistanke om inntak.
- **Ekstra oppfølging**
Det er mulig at du vil bli fulgt tettere opp av legen dersom du er over 65 år.
- **Feilbruk og misbruk**
Dette legemidlet kan være et mål for personer som misbruker reseptpliktige legemidler, og skal oppbevares på en trygg plass for å beskytte det mot tyveri (se avsnitt 5). **Ikke gi dette legemidlet til andre. Det kan medføre dødsfall eller skade dem på andre måter.**
- **Pustevansker**
Noen personer har dødd av åndedrettssvikt (manglende evne til å puste) fordi de har brukt buprenorfin på feil måte eller har tatt det sammen med andre stoffer som demper sentralnervesystemet, slik som alkohol, benzodiazepiner (beroligende midler) eller andre opioider.

Dette legemidlet kan gi alvorlig, potensielt dødelig, åndedrettshemming (reduert evne til å puste) hos barn og personer som ikke er avhengige og tar det ved et uhell eller med hensikt.
- **Søvnrelaterte pusteforstyrrelser**
Suboxone kan gi søvnrelaterte pusteforstyrrelser, slik som søvnapné (pustestopp under søvn) og søvnrelatert hypoksemi (lavt oksygennivå i blodet). Symptomene kan omfatte pustestopp under søvn, oppvåkning om natten på grunn av kortpustethet, problemer med sammenhengende søvn eller uttalt søvnighet på dagtid. Kontakt lege hvis du eller en annen person legger merke til slike symptomer. Legen kan vurdere å redusere dosen din.
- **Avhengighet**
Dette legemidlet kan medføre avhengighet.
- **Abstinenssymptomer**
Dette legemidlet kan gi opioidabstinenssymptomer dersom du tar det for snart etter at du har tatt opioider. Du skal la det gå minst 6 timer etter bruk av et opioid med kort virketid (f.eks. morfin, heroin) eller minst 24 timer etter bruk av et opioid med lang virketid, slik som metadon.

Dette legemidlet kan også gi abstinenssymptomer dersom du slutter brått å ta det. Se avsnitt 3 "Å avbryte behandlingen".
- **Leverskade**
Leverskade har forekommet etter bruk av Suboxone, spesielt når legemidlet brukes feil. Dette kan også skyldes virusinfeksjoner (f.eks. kronisk hepatitt C), alkoholmisbruk, anoreksi eller bruk av andre legemidler som kan skade leveren (se avsnitt 4). **Legen kan ta regelmessige blodprøver for å overvåke leverens tilstand. Snakk med legen før du starter behandling med Suboxone dersom du har leverproblemer.**
- **Blodtrykk**
Dette legemidlet kan gi plutselig blodtrykksfall, slik at du blir svimmel når du reiser deg for raskt fra sittende eller liggende stilling.

- **Diagnostisering av andre medisinske tilstander**

Dette legemidlet kan dekke over smertesyntomer som kunne bidratt til diagnostisering av enkelte sykdommer. Du må fortelle legen din at du tar dette legemidlet.

Barn og ungdom

Ikke gi dette legemidlet til **barn under 15 år**. Dersom du er mellom 15 og 18 år, er det mulig at legen vil følge deg tettere opp under behandling, på grunn av manglende data for denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Suboxone

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Noen legemidler kan øke bivirkningene av Suboxone, og disse kan være alvorlige. Bruk ikke andre legemidler mens du tar Suboxone, uten å snakke med lege først, spesielt:

- **Benzodiazepiner** (brukes til behandling av angst eller søvnforstyrrelser), slik som diazepam, temazepam eller alprazolam. Samtidig bruk av Suboxone og beroligende legemidler, slik som benzodiazepiner eller beslektede legemidler, øker risikoen for døsighet, pustevansker (åndedrettshemming) og koma, og kan være livstruende. På grunn av dette skal samtidig bruk kun overveies når det ikke foreligger andre behandlingsalternativer. Dersom legen din likevel foreskriver Suboxone sammen med beroligende legemidler, skal legen begrense dose og varighet av samtidig behandling. Fortell legen om alle beroligende legemidler du tar, og følg legens doseanbefaling nøye. Det kan være bra å be venner eller slektninger være oppmerksomme på tegnene og symptomene nevnt ovenfor. Kontakt legen dersom du får slike symptomer.
- Gabapentin eller pregabalin til behandling av epilepsi eller smerter grunnet nerveproblemer (nevropatiske smerter).
- **Andre legemidler som gjør deg søvning**, som brukes til behandling av sykdommer som angst, søvnløshet, kramper/epilepsianfall, smerter. Disse legemiddeltypene kan redusere din årvåkenhet og gjøre det vanskelig å kjøre og bruke maskiner. De kan også virke dempende på sentralnervesystemet, noe som er svært alvorlig. Nedenfor er en liste med eksempler på disse legemiddeltypene:
 - andre legemidler som inneholder opioider, slik som metadon, enkelte smertestillende og hostedempende midler.
 - antidepressive midler (brukes til behandling av depresjon), slik som isokarboksazid, fenelzin, selegilin, tranlykypromin og valproat, kan øke virkningen av dette legemidlet.
 - beroligende H1-reseptorantagonister (brukes til behandling av allergiske reaksjoner), slik som difenhydramin og klorfeniramin.
 - barbiturater (brukes som sovemidler eller beroligende midler), slik som fenobarbital, sekobarbital.
 - beroligende midler (brukes som sovemidler eller beroligende midler), slik som kloralhydrat.
- **Antidepressiva** slik som moklobemid, tranlykypromin, citalopram, escitalopram, fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin, sertralin, duloksetin, venlafaksin, amitriptylin, doksepin, eller trimipramin. Disse legemidlene kan interagere med Suboxone. Du kan oppleve symptomer som ufrivillige rytmiske muskelsammentrekninger, inkludert muskler som kontrollerer øyebeveglser, uro/rastløshet, hallusinasjoner, koma, overdreven svetting, skjelving, overdrevne reflekser, økt muskelspenning, kroppstemperatur over 38 °C. Kontakt lege hvis du opplever slike symptomer.
- klonidin (brukes til behandling av høyt blodtrykk) kan forlenge virkningen av dette legemidlet.
- antiretrovirale midler (brukes til behandling av hiv), slik som ritonavir, nelfinavir, indinavir, kan øke virkningen av dette legemidlet.

- visse soppmidler (brukes til behandling av soppinfeksjoner), slik som ketokonazol, itrakonazol, visse antibiotika, kan forlenge virkningen av dette legemidlet.
- noen legemidler kan redusere virkningen av Suboxone. Dette omfatter legemidler som brukes til behandling av epilepsi (slik som karbamazepin og fenytoin) og legemidler som brukes til behandling av tuberkulose (rifampicin).
- naltrekson og nalmefen (legemidler som brukes til behandling av avhengighetstilstander) kan hemme virkningen av Suboxone. De skal ikke tas samtidig med behandling med Suboxone fordi du kan oppleve plutselig forekomst av langvarig og intens abstinens.

Inntak av Suboxone sammen med mat, drikke og alkohol

Drikk ikke alkohol mens du behandles med dette legemidlet. Alkohol kan øke døsigheit og risikoen for åndedrettssvikt hvis det inntas sammen med Suboxone. Ikke svelg eller innta mat eller drikke før filmen er fullstendig oppløst.

Graviditet, amming og fertilitet

Snakk med lege dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Risikoen ved bruk av Suboxone hos gravide kvinner er ikke kjent. Legen bestemmer om du skal fortsette behandlingen med et annet legemiddel.

Ved bruk under graviditet, særlig sent i svangerskapet, kan legemidler som Suboxone gi legemiddelabstinenssymptomer, inkludert pustevansker, hos det nyfødte barnet. Disse kan oppstå flere dager etter fødselen.

Du skal ikke amme mens du tar dette legemidlet, da buprenorfin går over i morsmelk.

Snakk med lege eller apotek før du tar noen form for legemiddel.

Kjøring og bruk av maskiner

Du skal ikke kjøre, sykle, bruke verktøy eller maskiner eller utføre risikofylte aktiviteter **før du vet hvordan dette legemidlet påvirker deg**. Suboxone kan gi døsigheit, svimmelhet eller nedsette din evne til å tenke. Dette kan forekomme hyppigere de første behandlingsukene mens dosen endres, men det kan også oppstå hvis du drikker alkohol eller tar andre beroligende legemidler samtidig med Suboxone.

Suboxone inneholder maltitol, paraoransje (E 110) og natrium

Suboxone inneholder flytende maltitol. Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

Suboxone inneholder paraoransje (E 110), som kan forårsake allergiske reaksjoner.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver film, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Suboxone

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Behandlingen foreskrives og følges opp av leger med erfaring innen behandling av legemiddelavhengighet.

Legen velger den dosen som er best for deg. Under behandlingen kan legen justere dosen, avhengig av effekten du får av behandlingen.

Behandlingsstart

Den anbefalte startdosen for voksne og ungdom over 15 år er vanligvis to Suboxone 2 mg/0,5 mg sublingvalfilmer eller én Suboxone 4 mg/1 mg sublingvalfilm.

Denne dosen kan gjentas opptil to ganger på dag 1, avhengig av ditt behov.

Du skal merke de klare tegnene på abstinens før du tar din første dose med Suboxone. Legen forteller deg når du skal ta din første dose.

- Oppstart av behandling med Suboxone hvis du er **avhengig av heroin**

Dersom du er avhengig av heroin eller et opioid med kort virketid, skal du ta din første dose når det oppstår tegn på abstinens, **minst 6 timer etter siste gang du brukte opioider.**

- Oppstart av behandling med Suboxone hvis du er **avhengig av metadon**

Dersom du har brukt metadon eller et opioid med lang virketid, skal metadondosen ideelt sett reduseres til under 30 mg/døgn før du starter behandling med Suboxone. Den første dosen av Suboxone skal tas når det oppstår tegn på abstinens, og **minst 24 timer etter siste gang du brukte metadon.**

Dosejustering og vedlikeholdsbehandling: De første dagene etter at du har startet med behandling kan legen øke dosen av Suboxone basert på ditt behov. Hvis du mener at virkningen av Suboxone er for kraftig eller for svak, bør du snakke med legen eller apoteket. **Maksimal døgndose er 24 mg buprenorfin.**

Etter en periode med vellykket behandling, kan du bli enig med legen om å redusere dosen gradvis til en lavere vedlikeholdsdose.

Bruk av Suboxone

- Ta dosen én gang daglig, til omtrent samme tid.
- Det anbefales å fukte munnen før du tar filmen.
- Legg sublingvalfilmen under tungen (sublingval bruk) eller på innsiden av kinnet (bukkal bruk) som anbefalt av legen. Sørg for at filmene ikke overlapper.
- Hold filmen på plass under tungen, eller på innsiden av kinnet, til den er **fullstendig oppløst.**
- **Ikke tygg eller svelg** filmen, da legemidlet ikke vil virke og du kan få abstinenssymptomer.
- Ikke innta mat eller drikk før filmen er fullstendig oppløst.
- Ikke klipp filmen eller del den i mindre doser.

Hvordan du tar filmen ut av doseposen

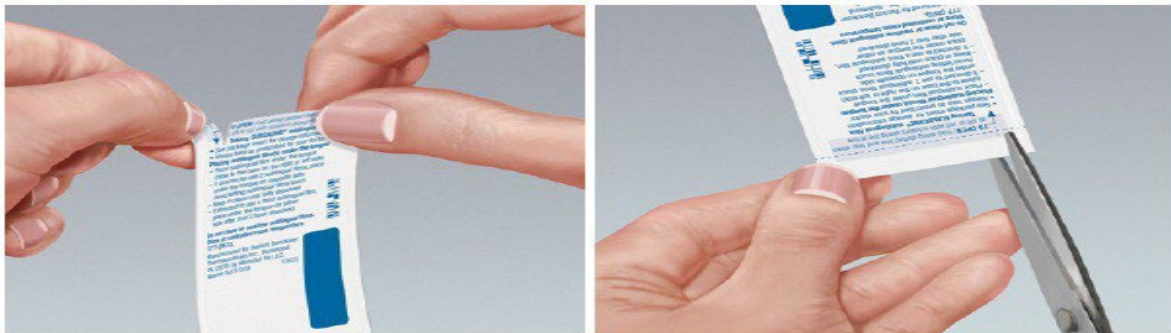
Hver Suboxone film leveres i en forseglet, barnesikret dosepose. Ikke åpne doseposen før du er klar til å bruke den.

For å åpne doseposen, finn den stiplede linjen som går langs doseposens øvre kant og brett doseposens kant langs den stiplede linjen (se figur 1).



Figur 1

- Når doseposen brettes langs den stiplede linjen, kommer det fram en revne under doseposens brettede kant, som kan rives opp i pilens retning.
- Alternativt kan doseposen klippes opp med saks langs pilen (se figur 2).



Figur 2

Kast filmen hvis doseposen er skadet.

Hvordan du legger en film under tungen (sublingval bruk):

Drikk vann for å fukte munnen først. Dette gjør at filmen lettere løses opp. Hold en film mellom to fingre i ytterkantene, og legg filmen under tungen, innerst på venstre eller høyre side (se figur 3).



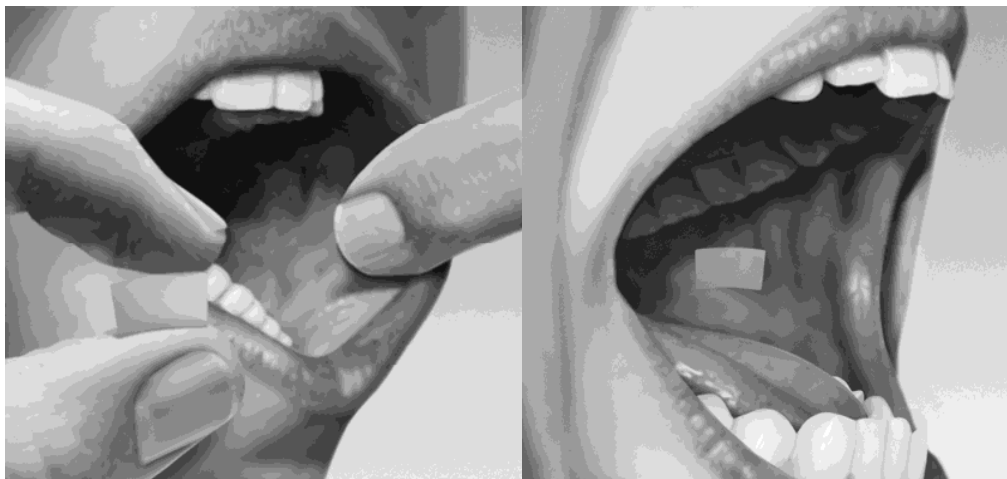
Figur 3

Hvis legen ber deg ta to filmer på samme tid, legg den andre filmen under tungen på motsatt side. Sørg for at filmene ikke overlapper.

Hvis legen ber deg ta en tredje film, legg den under tungen på den ene siden etter at de første to filmene er oppløst.

Hvordan du legger en film på innsiden av kinnnet (bukkal bruk):

Drikk vann for å fukte munnen. Hold filmen mellom to fingre i ytterkantene og legg en film på innsiden av høyre eller venstre kinn (se figur 4).



Figur 4

Hvis legen ber deg ta to filmer på samme tid, legg den andre filmen på innsiden av motsatt kinn. Dette sikrer at filmene ikke overlapper. Hvis legen ber deg ta en tredje film, legg den på innsiden av høyre eller venstre kinn etter at de første to filmene er oppløst.

Dersom du tar for mye av Suboxone

Oppsøk legehjelp umiddelbart dersom du eller noen andre tar for mye av dette legemidlet. Overdose med Suboxone kan gi alvorlige og livstruende pustevansker.

Symptomer på overdose kan omfatte søvnighet og koordinasjonsvansker med langsomme reflekser, tåkesyn og/eller uklart tale. Du kan bli ute av stand til å tenke klart og kan puste mye langsommere enn det som er normalt for deg.

Dersom du har glemt å ta Suboxone

Snakk med legen så snart som mulig dersom du glemmer en dose.

Dersom du avbryter behandling med Suboxone

Å avbryte behandlingen brått kan gi abstinenssymptomer. Avhengig av din tilstand, kan doseringen av Suboxone reduseres videre under tett medisinsk oppfølging, til den til slutt muligens kan avbrytes. Du må ikke endre behandlingen på noen måte eller avbryte behandlingen uten at det er avtalt med legen som behandler deg.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Snakk med legen din eller oppsøk legehjelp umiddelbart dersom du får bivirkninger som:

- hevelse i ansikt, lepper, tunge eller svelg som kan gi svelge- eller pustevansker, alvorlig elveblest. Dette kan være tegn på en livstruende allergisk reaksjon.

- søvnighet og koordinasjonsvansker, tåkesyn, uklar tale, manglende evne til å tenke godt eller klart, eller at pusten blir mye langsommere enn det som er normalt for deg.
- kraftig tretthet, kløe med gulfarging av hud eller øyne. Dette kan være symptomer på leverskade.
- se eller høre ting som ikke er der (hallusinasjoner).

Svært vanlige bivirkninger (kan ramme flere enn 1 av 10 personer):
Søvnløshet, forstoppelse, kvalme, uttalt svetting, hodepine, legemiddelabstinenssyndrom
Vanlige bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 10 personer):
Vekttap, hevelse i hender og føtter, døsigheit, angst, nervøsitet, prikking i huden, depresjon, redusert sexlyst, økt muskelspenning, tankeforstyrrelser, økt tåreproduksjon (rennende øyne) eller andre tåreforstyrrelser, rødming, økt blodtrykk, migrene, rennende nese, sår hals og smerter ved svelging, økt hoste, urolig mage eller andre mageplager, diaré, rødhet i munnen, unormal leverfunksjon, luft i magen, oppkast, utslett, kløe, elveblest, smerter, leddsmerter, Muskelsmerter, leggekramper (muskelspasmer), vansker med å få eller beholde ereksjon, unormal urin, magesmerter, ryggmerter, svakhet, infeksjon, frysninger, brystmerter, feber, influensalignende symptomer, sykdomsfølelse, skade ved uhell forårsaket av tap av oppmerksomhet eller koordinasjon, besvimmelsetendens, svimmelhet
Mindre vanlige bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 100 personer):
hovne kjertler (lymfeknuter), uro, skjelving, unormale drømmer, økt muskelaktivitet, depersonalisering (ikke føle seg som seg selv), legemiddelavhengighet, amnesi (hukommelsesforstyrrelser), tap av interesse, oppmerksomhetsforstyrrelser, overdreven velværefølelse, kramper (epilepsianfall), taleforstyrrelser, små pupiller, vannlatingsvansker, tåkesyn, øyebetennelse eller -infeksjon, rask eller langsom puls, lavt blodtrykk, hjertebank, hjerteinfarkt, tetthet i brystet, kortpustethet, astma, gjesping, munnplager (sår, blemmer, nummenhet, prikking, hevelser eller smerter), misfarging eller smerter i tungen, kviser, knuter i huden, hårtap, tørr eller flassende hud, betennelse i ledd, urinveisinfeksjon, unormale blodprøver, blod i urinen, unormal sædutløsning, menstruasjons- eller skjedeplager, nyrestein, protein i urinen, smerter eller vansker ved vannlating, følsomhet for varme eller kulde, hetslag, allergisk reaksjon, tap av matlyst, fiendtlighet, forgiftning
Ikke kjent (hyppighet kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data):
plutselig abstinenssyndrom på grunn av inntak av Suboxone for raskt etter bruk av illegale opioider, legemiddelabstinenssyndrom hos nyfødte barn, langsom pust eller pustevarer, tannråte, leverskade med eller uten gulsott, hallusinasjoner, hevelse i ansikt og svelg eller livstruende allergiske reaksjoner, blodtrykksfall ved endring fra sittende eller liggende til stående stilling, som gir svimmelhet, irritasjon eller betennelse på innsiden av munnen, inkludert under tungen

Feilbruk av dette legemidlet ved å injisere det kan gi abstinenssymptomer, infeksjoner, andre hudreaksjoner og eventuelt alvorlige leverproblemer (se Advarsler og forsiktighetsregler).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Suboxone

Oppbevares utilgjengelig for barn og andre medlemmer av husstanden. **Det kan forårsake alvorlig skade og være dødelig for personer som tar dette legemidlet utilsiktet eller med hensikt, dersom det ikke er skrevet ut til dem.**

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og doseposen. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Suboxone kan være et mål for personer som misbruker reseptpliktige legemidler. Oppbevar dette legemidlet på en trygg plass for å beskytte det mot tyveri.

Oppbevar doseposen trygt.

Doseposen skal aldri åpnes på forhånd.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Suboxone

- Virkestoffer er buprenorfin og nalokson.
Hver 2 mg/0,5 mg film inneholder 2 mg buprenorfin (som hydroklorid) og 0,5 mg nalokson (som hydrokloriddihydrat).
Hver 4 mg/1 mg film inneholder 4 mg buprenorfin (som hydroklorid) og 1 mg nalokson (som hydrokloriddihydrat).
Hver 8 mg/2 mg film inneholder 8 mg buprenorfin (som hydroklorid) og 2 mg nalokson (som hydrokloriddihydrat).
Hver 12 mg/3 mg film inneholder 12 mg buprenorfin (som hydroklorid) og 3 mg nalokson (som hydrokloriddihydrat).
- Andre innholdsstoffer er makrogol, flytende maltitol, naturlig limesmak, hypromellose, sitronsyre, acesulfamkalium, natriumsitrat, paraoransje (E 110) og hvit trykkfarge.

Hvordan Suboxone ser ut og innholdet i pakningen

Suboxone 2 mg/0,5 mg sublingvalfilm er oransje, rektangulære filmer med nominelle mål 22,0 mm × 12,8 mm, med "N2" i hvit trykkfarge.

Suboxone 4 mg/1 mg sublingvalfilm er oransje, rektangulære filmer med nominelle mål 22,0 mm × 25,6 mm, med "N4" hvit trykkfarge.

Suboxone 8 mg/2 mg sublingvalfilm er oransje, rektangulære filmer med nominelle mål 22,0 mm × 12,8 mm, med "N8" hvit trykkfarge.

Suboxone 12 mg/3 mg sublingvalfilm er oransje, rektangulære filmer med nominelle mål 22,0 mm × 19,2 mm, med "N12" hvit trykkfarge.

Filmene er pakket enkeltvis i doseposer.

Pakningsstørrelser: esker med 7 × 1, 14 × 1 og 28 × 1 filmer.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelse og tilvirker

Indivior Europe Limited

27 Windsor Place

Dublin 2

D02 DK44

Irland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

Indivior Europe Limited
Tel.: 0800 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

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {måned ÅÅÅÅ}.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>.

Vedlegg IV

**VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING I VILKÅRENE
FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN(E)**

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for buprenorfin / nalokson, har PRAC kommet fram til følgende konklusjoner:

I lys av tilgjengelig data om interaksjonen mellom opioider og gabapentinoider fra litteraturen, i lys av en plausibel virkningsmekanisme og tatt i betraktning eksisterende advarsler i produktinformasjonen til andre opioidholdige legemidler, anser PRAC en årsakssammenheng mellom buprenorfin/nalokson og interaksjon med gabapentinoider som minst en rimelig mulighet. PRAC konkluderte med at produktinformasjonen til legemidler som inneholder buprenorfin/nalokson skal endres i henhold til dette.

I lys av tilgjengelige data om dental karies fra litteraturen og spontanrapporter, inkludert noen tilfeller med nær tidsmessig sammenheng og i lys av en plausibel virkningsmekanisme, anser PRAC en årsakssammenheng mellom buprenorfin/nalokson og dental karies som minst en rimelig mulighet. PRAC konkluderte med at produktinformasjonen til legemidler som inneholder buprenorfin/nalokson skal endres i henhold til dette.

I lys av tilgjengelige data om pediatrik intoksikasjon og fatale utfall fra litteraturen og spontanrapporter og i lys av en plausibel virkningsmekanisme, anser PRAC en årsakssammenheng mellom buprenorfin/nalokson og pediatrik intoksikasjon og fatale utfall som minst en rimelig mulighet. PRAC konkluderte med at pakningsvedlegget til legemidler som inneholder buprenorfin/nalokson skal endres i henhold til dette.

Etter å ha gjennomgått PRACs anbefaling er CHMP enig med PRACs generelle konklusjoner og grunnlag for anbefaling.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for buprenorfin / nalokson mener CHMP at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder buprenorfin / nalokson er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e).