ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Suboxone 2 mg/0,5 mg tabletki podjęzykowe
Suboxone 8 mg/2 mg tabletki podjęzykowe
Suboxone 16 mg/4 mg tabletki podjęzykowe

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Suboxone 2 mg/0,5 mg tabletki podjęzykowe
Każda tabletka podjęzykowa zawiera 2 mg buprenorfiny (w postaci chlorowodorku) i 0,5 mg naloksonu (w postaci chlorowodorku dwuwodnego).
Substancje pomocnicze o znanym działaniu:
Każda tabletka podjęzykowa zawiera 42 mg laktozy (jednowodnej).
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

Suboxone 8 mg/2 mg tabletki podjęzykowe
Każda tabletka podjęzykowa zawiera 8 mg buprenorfiny (w postaci chlorowodorku) i 2 mg naloksonu (w postaci chlorowodorku dwuwodnego).
Substancje pomocnicze o znanym działaniu:
Każda tabletka podjęzykowa zawiera 168 mg laktozy (jednowodnej).
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

Suboxone 16 mg/4 mg tabletki podjęzykowe
Każda tabletka podjęzykowa zawiera 16 mg buprenorfiny (w postaci chlorowodorku) i 4 mg naloksonu (w postaci chlorowodorku dwuwodnego).
Substancje pomocnicze o znanym działaniu:
Każda tabletka podjęzykowa zawiera 156,64 mg laktozy (jednowodnej).
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka podjęzykowa

Suboxone 2 mg/0,5 mg tabletki podjęzykowe
Białe, sześciokątne, obustronnie wypukłe tabletki o wielkości 6,5 mm z wytłoczonym napisem „N2” po jednej stronie.

Suboxone 8 mg/2 mg tabletki podjęzykowe
Białe, sześciokątne, obustronnie wypukłe tabletki o wielkości 11 mm z wytłoczonym napisem „N8” po jednej stronie.

Suboxone 16 mg/4 mg tabletki podjęzykowe
Białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki o wielkości 10,5 mm z wytłoczonym napisem „N16” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie substytucyjne uzależnienia od narkotyków opioidowych, w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego. Celem dodania naloksonu jest zniechęcenie do używania produktu leczniczego dożylnie, niezgodnie z zaleceniami. Produkt leczniczy Suboxone jest wskazany do stosowania u dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 15 lat, którzy wyrazili zgodę na leczenie uzależnienia.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie musi się odbywać pod kontrolą lekarza mającego doświadczenie w leczeniu zależności/uzależnienia od opioidów.

Środki ostrożności wymagane przed wprowadzeniem leczenia
Przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć rodzaj zależności opioidowej (tzn. opioid długo lub krótko działający), czas od ostatniego użycia opioidu i stopień uzależnienia od opioidu. Aby uniknąć wywołania zespołu abstynencyjnego, podawanie skojarzenia buprenorfiny i naloksonu lub buprenorfiny należy rozpoczynać wyłącznie w obecności obiektywnych, wyraźnych objawów zespołu abstynencyjnego (potwierdzonych np. wynikiem oceny w skali klinicznej objawów związanych z odstawieniem opioidów [ang. *Clinical Opioid Withdrawal Scale*, COWS] wskazującym na łagodne lub umiarkowane objawy abstynencyjne).

- - U pacjentów uzależnionych od heroiny lub krótko działających opioidów pierwszą dawkę skojarzenia buprenorfiny i naloksonu trzeba przyjąć po pojawieniu się objawów abstynencyjnych, ale nie wcześniej niż 6 godzin po ostatnim przyjęciu przez pacjenta opioidów.
- - U pacjentów przyjmujących metadon przed rozpoczęciem leczenia skojarzeniem buprenorfiny i naloksonu dawkę metadonu należy zmniejszyć do maksymalnie 30 mg/dobę. Rozpoczynając stosowanie skojarzenia buprenorfiny i naloksonu, należy wziąć pod uwagę długi okres półtrwania metadonu. Pierwszą dawkę skojarzenia buprenorfiny i naloksonu należy przyjąć dopiero po pojawieniu się objawów abstynencyjnych, ale nie wcześniej niż 24 godziny po ostatnim przyjęciu przez pacjenta metadonu. Buprenorfina może wywołać objawy abstynencyjne u pacjentów uzależnionych od metadonu.

<u>Dawkowanie</u>

Leczenie początkowe (wprowadzenie leku)
Zalecana dawka początkowa u dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 15 lat to 4 mg/1 mg i można ją powtórzyć do maksymalnej dawki 12 mg/3 mg w pierwszym dniu leczenia, aby zminimalizować niepożądane objawy abstynencyjne i utrzymać pacjenta przy leczeniu.

Na początku leczenia zalecany jest codzienny nadzór nad dawkowaniem, aby upewnić się, że dawka jest we właściwy sposób umieszczana podjęzykowo. Pozwala to też na obserwację reakcji pacjenta na leczenie, co stanowi wskazówkę dla doboru skutecznej dawki, opartej na efekcie klinicznym.

Stabilizacja dawki i leczenie podtrzymujące
Po pierwszym dniu wprowadzania leczenia konieczne jest szybkie ustabilizowanie odpowiedniej dawki podtrzymującej przez jej dostosowywanie aż do osiągnięcia dawki, która utrzymuje pacjenta przy leczeniu i hamuje objawy opioidowego zespołu abstynencyjnego. Powinna być ona ustalana na podstawie powtarzanej oceny stanu klinicznego i psychicznego pacjenta. Maksymalna dawka dobowa nie powinna przekraczać 24 mg buprenorfiny.

Podczas leczenia podtrzymującego może być konieczne okresowe stabilizowanie dawki podtrzymującej na nowym poziomie w odpowiedzi na zmieniające się potrzeby pacjenta.

Dawkowanie rzadziej niż raz na dobę
Po osiągnięciu zadowalającej stabilizacji częstość dawkowania produktu leczniczego Suboxone można zmniejszyć, podając co drugi dzień dwukrotność indywidualnie dobranej dawki dobowej. Na przykład pacjentowi, u którego ustabilizowano dawkę dobową na poziomie 8 mg/2 mg, można podawać dawkę 16 mg/4 mg co drugi dzień, a między tymi dniami stosować dzień bez dawkowania. U niektórych pacjentów, po osiągnięciu zadowalającej stabilizacji, częstość dawkowania produktu leczniczego Suboxone można zmniejszyć do 3 razy w tygodniu (np. w poniedziałek, środę i piątek). Dawka w poniedziałek i środę powinna być dwa razy większa od indywidualnie dobranej dawki dobowej, a dawka w piątek powinna być trzy razy większa od indywidualnie dobranej dawki dobowej, bez dawkowania w pozostałe dni tygodnia. Jednak dawka podana w ciągu jednego dnia nie powinna

przekroczyć 24 mg. Schemat ten może okazać się nieodpowiedni dla pacjentów wymagających dobranej dawki dobowej większej niż 8 mg/dobę.

Zmniejszenie dawkowania i zakończenie leczenia
Po osiągnięciu zadowalającej stabilizacji, jeśli pacjent wyrazi zgodę, dawkę można stopniowo zmniejszać do mniejszej dawki podtrzymującej. W niektórych przypadkach, gdy leczenie daje korzystne wyniki, można je przerwać. Dostępność tabletki podjęzykowej w dawkach 2 mg/0,5 mg i 8 mg/2 mg umożliwia stopniowe zmniejszanie dawki. U pacjentów, którzy mogą wymagać mniejszej dawki buprenorfiny, można stosować tabletki podjęzykowe z buprenorfiną o mocy 0,4 mg. Pacjentów należy monitorować po zakończeniu leczenia z powodu ryzyka nawrotu uzależnienia.

Zmiana buprenorfiny na skojarzenie buprenorfiny i naloksonu lub odwrotnie
W przypadku podania podjęzykowego skojarzenie buprenorfiny i naloksonu oraz buprenorfina mają podobne działanie kliniczne i są zamienne. Zanim jednak zmieni się skojarzenie buprenorfiny i naloksonu na buprenorfinę lub odwrotnie, lekarz przepisujący produkt leczniczy i pacjent powinni wyrazić zgodę na tę zmianę, a pacjenta należy obserwować na wypadek, gdyby zaistniała potrzeba dostosowania dawki.

Zmiana tabletek podjęzykowych na lamelkę podjęzykową lub odwrotnie (w stosownych wypadkach)
U pacjentów, u których zmienia się tabletki podjęzykowe Suboxone na lamelkę Suboxone lub odwrotnie, leczenie należy rozpoczynać od tej samej dawki, którą stosowano w przypadku poprzednio podawanego produktu leczniczego. Po zmianie jednego produktu leczniczego na drugi może być jednak wymagane dostosowanie dawki. Z uwagi na możliwie większą względną dostępność biologiczną lamelki Suboxone w porównaniu z tabletkami podjęzykowymi Suboxone pacjentów zmieniających leczenie z tabletek podjęzykowych na lamelkę należy monitorować w celu wykrycia objawów przedawkowania. Takie przypadki zmiany leczenia z lamelki na tabletki podjęzykowe należy monitorować w celu wykrycia objawów zespołu abstynencyjnego i innych objawów otrzymywania niewystarczającej dawki. W badaniach klinicznych nie uzyskano spójnych wyników oceny podobieństwa farmakokinetyki lamelki Suboxone względem tabletek podjęzykowych Suboxone o odpowiedniej mocy, a także względem skojarzeń (patrz punkt 5.2). W przypadku zmiany lamelki Suboxone na tabletki podjęzykowe Suboxone lub odwrotnie pacjenta należy obserwować na wypadek, gdyby zaistniała potrzeba dostosowania dawki. Nie zaleca się kojarzenia różnych postaci ani naprzemiennego stosowania lamelek i tabletek podjęzykowych.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku
Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności skojarzenia buprenorfiny i naloksonu u pacjentów w podeszłym wieku (powyżej 65 lat). Nie można przedstawić zaleceń dotyczących dawkowania.

Zaburzenia czynności wątroby
Farmakokinetyka skojarzenia buprenorfiny i naloksonu może być zmieniona u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, dlatego zaleca się stosowanie mniejszych dawek początkowych i staranne dobieranie dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie zaleca się stosowania skojarzenia buprenorfiny i naloksonu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek
U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczna modyfikacja dawki skojarzenia buprenorfiny i naloksonu. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas podawania produktu leczniczego pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież
Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności skojarzenia buprenorfiny i naloksonu u dzieci w wieku poniżej 15 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Lekarze muszą ostrzec pacjentów, że podanie podjęzykowe jest jedyną skuteczną i bezpieczną drogą podawania tego produktu leczniczego (patrz punkt 4.4). Tabletkę należy umieścić pod językiem i pozostawić aż do całkowitego rozpuszczenia. Pacjenci nie powinni przełykać ani spożywać jedzenia ani picia, dopóki tabletka się całkowicie nie rozpuści.

W celu uzyskania pożądanej dawki można łączyć kilka tabletek produktu leczniczego Suboxone o różnej mocy, które można przyjąć jednocześnie lub w dwóch porcjach; drugą porcję należy przyjąć bezpośrednio po rozpuszczeniu pierwszej porcji.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
Ciężka niewydolność oddechowa.
Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.
Ostra choroba alkoholowa lub *delirium tremens.*
Jednoczesne stosowanie antagonistów receptorów opioidowych (naltrekson, nalmefen) w leczeniu uzależnienia od alkoholu lub opioidów.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Niewłaściwe stosowanie, nadużywanie i stosowanie niezgodne z przeznaczeniem
Buprenorfina może być niewłaściwie stosowana lub nadużywana podobnie jak inne opioidy, legalne lub nielegalne. Zagrożenia związane z niewłaściwym stosowaniem i nadużywaniem obejmują między innymi przedawkowanie, rozprzestrzenianie się krwiopochodnych lub miejscowych i ogólnoustrojowych zakażeń wirusowych, zahamowanie czynności oddechowej i uszkodzenie wątroby. Niewłaściwe stosowanie buprenorfiny przez osoby inne niż pacjent, któremu ją przepisano, stwarza ryzyko wystąpienia uzależnienia u nowych osób stosujących buprenorfinę jako podstawowy narkotyk. Może do tego dojść, jeżeli produkt leczniczy jest dystrybuowany w celu nielegalnego użycia bezpośrednio przez pacjenta lub jeżeli nie jest odpowiednio zabezpieczony przed kradzieżą.

Nieoptymalne leczenie z zastosowaniem skojarzenia buprenorfiny i naloksonu może powodować niewłaściwe realizowanie zaleceń dotyczących przyjmowania produktu leczniczego przez pacjenta, prowadząc do przedawkowania lub przerwania leczenia. Pacjent otrzymujący niewystarczającą dawkę skojarzenia buprenorfiny i naloksonu może reagować na niekontrolowane objawy zespołu abstynencyjnego, przyjmując na własną rękę opioidy, alkohol lub innego rodzaju substancje o działaniu uspokajającym bądź nasennym, takie jak benzodiazepiny.

W celu zminimalizowania ryzyka niewłaściwego stosowania, nadużywania i stosowania niezgodnego z przeznaczeniem należy podejmować odpowiednie środki ostrożności przy przepisywaniu i wydawaniu buprenorfiny, takie jak unikanie przepisywania większej liczby dawek w początkowym okresie leczenia, a także przyjmowanie pacjentów na wizyty kontrolne połączone z monitorowaniem klinicznym dostosowanym do potrzeb pacjenta.

Połączenie buprenorfiny z naloksonem w produkcie leczniczym Suboxone ma na celu zniechęcenie do niewłaściwego stosowania i nadużywania buprenorfiny. Przewiduje się, że niewłaściwe stosowanie dożylnie lub donosowo produktu leczniczego Suboxone jest mniej prawdopodobne niż samej buprenorfiny, gdyż nalokson zawarty w tym produkcie leczniczym może prowadzić do wystąpienia objawów abstynencyjnych u osób uzależnionych od heroiny, metadonu lub innych agonistów receptorów opioidowych.

Zaburzenia oddychania związane ze snem
Opioidy mogą powodować zaburzenia oddychania związane ze snem, w tym centralny bezdech senny (CBS) i hipoksemię związaną ze snem. Stosowanie opioidów zwiększa ryzyko wystąpienia CBS

w sposób zależny od dawki. U pacjentów, u których występuje CBS, należy rozważyć zmniejszenie całkowitej dawki opioidów.

Zahamowanie czynności oddechowej
Odnotowano szereg przypadków zgonu z powodu zahamowania czynności oddechowej, zwłaszcza gdy buprenorfinę stosowano w połączeniu z benzodiazepinami (patrz punkt 4.5) lub gdy stosowano ją niezgodnie z zaleceniami. Odnotowano również przypadki zgonu związane z jednoczesnym podawaniem buprenorfiny i innych środków tłumiących, takich jak alkohol lub inne opioidy. Jeśli buprenorfina jest podawana nieuzależnionym od opioidów osobom o niskiej tolerancji na działanie opioidów, może dojść do potencjalnie śmiertelnego w skutkach zahamowania czynności oddechowej.

Produkt leczniczy należy stosować ostrożnie u pacjentów z astmą lub niewydolnością oddechową (np. przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, sercem płucnym, zmniejszoną rezerwą oddechową, niedotlenieniem, hiperkapnią, wcześniejszym zahamowaniem czynności oddechowej lub kifoskoliozą [skrzywieniem kręgosłupa mogącym prowadzić do duszności]).

Skojarzenie buprenorfiny i naloksonu może powodować ciężkie, potencjalnie śmiertelne w skutkach zahamowanie czynności oddechowej u dzieci i osób nieuzależnionych, które przypadkowo lub celowo spożyją ten produkt. Należy ostrzec pacjentów, by przechowywali blister w bezpiecznym miejscu niedostępnym dla dzieci i innych domowników, nigdy nie otwierali go z wyprzedzeniem i nie przyjmowali tego produktu leczniczego w obecności dzieci. W razie przypadkowego spożycie lub podejrzewania spożycia należy natychmiast skontaktować się z pogotowiem ratunkowym.

Zahamowanie czynności ośrodkowego układu nerwowego
Skojarzenie buprenorfiny i naloksonu może powodować senność, zwłaszcza gdy jest przyjmowane razem z alkoholem lub lekami tłumiącymi ośrodkowy układ nerwowy (OUN) (takimi jak benzodiazepiny, trankwilizatory, leki uspokajające lub nasenne; patrz punkty 4.5 i 4.7).

Ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem uspokajających produktów leczniczych, takich jak benzodiazepiny lub podobne produkty lecznicze
Jednoczesne stosowanie skojarzenia buprenorfiny i naloksonu z uspokajającymi produktami leczniczymi, takimi jak benzodiazepiny lub podobne produkty lecznicze, może prowadzić do sedacji, zahamowania czynności oddechowej, śpiączki i zgonu. Ze względu na te zagrożenia jednoczesne przepisywanie produktu leczniczego z tymi uspokajającymi produktami leczniczymi powinno ograniczać się do pacjentów, u których nie są dostępne alternatywne opcje leczenia. Jeśli podejmie się decyzję o jednoczesnym przepisaniu skojarzenia buprenorfiny i naloksonu oraz uspokajających produktów leczniczych, należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę leków uspokajających, a czas trwania leczenia powinien być możliwie najkrótszy. Należy ściśle monitorować pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych zahamowania czynności oddechowej i sedacji. W związku z tym zdecydowanie zaleca się informowanie pacjentów i ich opiekunów o tych objawach (patrz punkt 4.5).

Zespół serotoninowy
Jednoczesne podawanie leku Suboxone i innych leków serotoninergicznych, takich jak inhibitory MAO, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) lub trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, może prowadzić do zespołu serotoninowego, choroby mogącej zagrażać życiu (patrz punkt 4.5).
Jeśli jednoczesne przyjmowanie innych leków serotoninergicznych jest klinicznie uzasadnione, zaleca się uważną obserwację pacjenta, zwłaszcza w początkowej fazie leczenia i podczas zwiększania dawki.
Objawy zespołu serotoninowego mogą obejmować zmiany stanu psychicznego, niestabilność autonomiczną, zaburzenia nerwowo-mięśniowe lub objawy dotyczące układu pokarmowego.
Jeśli podejrzewa się występowanie zespołu serotoninowego, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia, w zależności od nasilenia objawów.

Uzależnienie
Buprenorfina jest częściowym agonistą receptora opioidowego μ (mi) i jej przewlekłe podawanie prowadzi do uzależnienia typu opioidowego. Badania na zwierzętach, jak i doświadczenie kliniczne wskazują, że buprenorfina może wywoływać uzależnienie, ale słabsze niż pełny agonista, np. morfina.

Nagłe przerwanie leczenia nie jest zalecane, może bowiem prowadzić do wystąpienia opóźnionego zespołu abstynencyjnego.

Zapalenie wątroby i zaburzenia czynności wątroby
U osób uzależnionych od opioidów odnotowano przypadki ostrego uszkodzenia wątroby, zarówno w badaniach klinicznych, jak i w raportach o działaniach niepożądanych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Zakres nieprawidłowości obejmuje przemijające, bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, przypadki niewydolności wątroby, martwicy wątroby, zespołu wątrobowo-nerkowego, encefalopatii wątrobowej i zgon. W wielu przypadkach czynnikiem wywołującym lub przyczyniającym się mogły być wcześniej istniejące defekty mitochondrialne (wada genetyczna, zaburzenia aktywności enzymów wątrobowych, zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C, nadużywanie alkoholu, anoreksja, równoczesne stosowanie innego, potencjalnie hepatotoksycznego produktu leczniczego) i dalsze stosowanie narkotyków dożylnych. Te podstawowe czynniki muszą być brane pod uwagę przed zaleceniem skojarzenia buprenorfiny i naloksonu oraz w czasie leczenia. W razie podejrzewania zaburzenia czynności wątroby konieczna jest dalsza ocena biologiczna i etiologiczna. Zależnie od wyników można ostrożnie zaprzestać podawania produktu leczniczego, aby zapobiec objawom abstynencyjnym i powrotowi do nielegalnego stosowania narkotyków. Jeżeli leczenie jest kontynuowane, należy ściśle monitorować czynność wątroby.

Występowanie opioidowego zespołu abstynencyjnego
Rozpoczynając leczenie skojarzeniem buprenorfiny i naloksonu, lekarz musi pamiętać o częściowym agonizmie buprenorfiny i możliwości wywołania przez nią objawów abstynencyjnych u pacjentów uzależnionych od opioidów, zwłaszcza gdy jest podawana wcześniej niż 6 godzin po ostatniej dawce heroiny lub innego krótko działającego opioidu bądź wcześniej niż 24 godziny po ostatniej dawce metadonu. Z uwagi na odnotowane objawy zespołu abstynencyjnego w okresie zastępowania buprenorfiny lub metadonu skojarzeniem buprenorfiny i naloksonu pacjentów należy dokładnie monitorować. Aby uniknąć wywołania zespołu abstynencyjnego, podawanie skojarzenia buprenorfiny i naloksonu należy rozpocząć, gdy obiektywne objawy zespołu abstynencyjnego są wyraźne (patrz punkt 4.2).

Objawy abstynencyjne mogą też być związane z nieoptymalnym dawkowaniem.

Zaburzenia czynności wątroby
Wpływ zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę buprenorfiny i naloksonu oceniano w badaniu po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Zarówno buprenorfina, jak i nalokson są intensywnie metabolizowane w wątrobie i wykryto wyższe stężenia w osoczu obu związków u pacjentów z umiarkowanym i ciężkim zaburzeniem czynności wątroby w porównaniu z osobami zdrowymi. Pacjentów należy monitorować w celu wykrycia objawów opioidowego zespołu abstynencyjnego, toksyczności lub przedawkowania spowodowanego zwiększeniem stężenia naloksonu i (lub) buprenorfiny.

Przed rozpoczęciem leczenia zaleca się wykonanie testów określających czynność wątroby i badania w kierunku wirusowego zapalenia wątroby. Pacjenci z dodatnim wynikiem badania w kierunku wirusowego zapalenia wątroby, otrzymujący równocześnie inne produkty lecznicze (patrz punkt 4.5) i (lub) mający zaburzenia czynności wątroby są narażeni na większe ryzyko uszkodzenia wątroby. Zaleca się regularne monitorowanie czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

Skojarzenie buprenorfiny i naloksonu należy stosować ostrożnie u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3 i 5.2). U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby stosowanie skojarzenia buprenorfiny i naloksonu jest przeciwwskazane.

Zaburzenia czynności nerek
Wydalanie produktu z moczem może być wydłużone, ponieważ 30% podawanej dawki jest usuwane drogą nerkową. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek dochodzi do kumulacji metabolitów buprenorfiny. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas podawania leku pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Inhibitory CYP3A4
Produkty lecznicze hamujące enzym CYP3A4 mogą powodować zwiększenie stężenia buprenorfiny. Konieczne może być zmniejszenie dawki skojarzenia buprenorfiny i naloksonu. W przypadku pacjentów już leczonych inhibitorami CYP3A4 należy starannie dobierać dawkę skojarzenia buprenorfiny i naloksonu, gdyż skuteczna może się u nich okazać mniejsza dawka (patrz punkt 4.5).

Efekty klasowe
U pacjentów ambulatoryjnych opioidy mogą powodować niedociśnienie ortostatyczne.

Podawanie opioidów może być przyczyną podwyższenia ciśnienia płynu mózgowo-rdzeniowego, co może prowadzić do napadów padaczkowych, należy zatem zachować ostrożność, podając opioidy pacjentom z urazami głowy, uszkodzeniami wewnątrzczaszkowymi oraz w innych przypadkach, w których ciśnienie płynu mózgowo-rdzeniowego może być podwyższone lub gdy w wywiadzie stwierdzono występowanie napadów drgawkowych.

Należy zachować ostrożność podczas podawania opioidów pacjentom z niedociśnieniem, przerostem gruczołu krokowego lub zwężeniem cewki moczowej.

Zwężenie źrenic spowodowane podawaniem opioidów, zmiany poziomu świadomości lub zmiany percepcji bólu jako objawy choroby mogą utrudniać ocenę stanu zdrowia pacjenta lub zaciemniać rozpoznanie albo przebieg kliniczny współwystępującej choroby.

Należy zachować ostrożność podczas podawania opioidów pacjentom z obrzękiem śluzowatym, niedoczynnością tarczycy lub niedoczynnością kory nadnerczy (np. chorobą Addisona).

Wykazano, że opioidy zwiększają ciśnienie wewnątrz przewodów żółciowych i u pacjentów z zaburzeniami dróg żółciowych powinny być stosowane ostrożnie.

Należy zachować ostrożność podczas podawania opioidów pacjentom w podeszłym wieku i osłabionym.

Biorąc pod uwagę doświadczenie wynikające ze stosowania morfiny, jednoczesne stosowanie z inhibitorami monoaminooksydazy (ang. *monoamine oxidase*, MAO) może spowodować nasilenie działania opioidów (patrz punkt 4.5).

Substancje pomocnicze
Produkt leczniczy zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.
Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu".

Dzieci i młodzież

Stosowanie u młodzieży (w wieku od 15 do < 18 lat)
Ze względu na brak danych dotyczących młodzieży (w wieku od 15 do < 18 lat) pacjentów z tej grupy wiekowej należy uważniej monitorować w czasie leczenia.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Skojarzenia buprenorfiny i naloksonu nie należy przyjmować razem z następującymi środkami:

- Napoje alkoholowe lub produkty lecznicze zawierające alkohol, ponieważ alkohol zwiększa uspokajające działanie buprenorfiny (patrz punkt 4.7).

Produkt leczniczy Suboxone należy stosować ostrożnie w przypadku jednoczesnego podawania następujących produktów leczniczych:

- Leki uspokajające, takie jak benzodiazepiny lub podobne produkty lecznicze.
  Jednoczesne stosowanie opioidów z uspokajającymi produktami leczniczymi, takimi jak benzodiazepiny lub podobne produkty lecznicze, zwiększa ryzyko sedacji, zahamowania czynności oddechowej, śpiączki i zgonu ze względu na addycyjne działanie depresyjne na OUN. Dawka i czas trwania jednoczesnego stosowania uspokajających produktów leczniczych powinny być ograniczone (patrz punkt 4.4). Należy ostrzec pacjentów, że samodzielne stosowanie nieprzepisanych przez lekarza benzodiazepin podczas leczenia tym produktem jest bardzo niebezpieczne. Jeżeli lekarz zalecił równoczesne przyjmowanie benzodiazepin z tym produktem, należy postępować ściśle według wskazań lekarza (patrz punkt 4.4).

- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Suboxone z gabapentynoidami (gabapentyną i pregabaliną) może powodować depresję oddechową, niedociśnienie, głęboką sedację, śpiączkę lub zgon (patrz punkt 4.4).

- Inne środki tłumiące czynność ośrodkowego układu nerwowego, inne pochodne opioidowe (np. metadon, leki przeciwbólowe i przeciwkaszlowe), niektóre leki przeciwdepresyjne, działające uspokajająco leki z grupy antagonistów receptora H1, barbiturany, anksjolityki inne niż benzodiazepiny, neuroleptyki, klonidyna i podobne: skojarzenia te nasilają zahamowanie czynności ośrodkowego układu nerwowego. Obniżony stopień uwagi może powodować, że prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn będzie niebezpieczne.

- Dodatkowo może być utrudnione uzyskanie odpowiedniej analgezji podczas podawania pełnego agonisty receptorów opioidowych pacjentom otrzymujących skojarzenie buprenorfiny i naloksonu. Dlatego w przypadku stosowania pełnego agonisty istnieje możliwość przedawkowania, zwłaszcza przy próbach zahamowania działania częściowego agonisty buprenorfiny lub gdy stężenie buprenorfiny w osoczu zmniejsza się.

- Serotoninergiczne produkty lecznicze, takie jak inhibitory MAO, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) lub trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, ponieważ zwiększają one ryzyko zespołu serotoninowego, choroby mogącej zagrażać życiu (patrz punkt 4.4)

- Naltrekson i nalmefen są antagonistami receptorów opioidowych, które mogą blokować farmakologiczne działanie buprenorfiny. Przeciwwskazane jest ich równoczesne podawanie podczas leczenia skojarzeniem buprenorfiny i naloksonu ze względu na potencjalnie niebezpieczną interakcję, która może wywołać nagłe wystąpienie długotrwałych i intensywnych objawów opioidowego zespołu abstynencyjnego (patrz punkt 4.3).

- Inhibitory CYP3A4: badanie interakcji buprenorfiny z ketokonazolem (silny inhibitor CYP3A4) wykazało zwiększenie wartości parametrów C_{max} i AUC (pole pod krzywą, ang. *area under the curve*) buprenorfiny (odpowiednio o ok. 50% i 70%) oraz, w mniejszym stopniu, norbuprenorfiny. Pacjenci otrzymujący produkt leczniczy Suboxone muszą być ściśle monitorowani i mogą wymagać zmniejszenia dawki, jeżeli produkt leczniczy jest podawany z silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. inhibitorami proteazy, takimi jak rytonawir, nelfinawir lub indynawir bądź azolowymi lekami przeciwgrzybicznymi, takimi jak ketokonazol lub itrakonazol, antybiotykami makrolidowymi).

- Induktory CYP3A4: równoczesne stosowanie induktorów CYP3A4 i buprenorfiny może doprowadzić do zmniejszenia stężenia buprenorfiny w osoczu, co może być przyczyną nieoptymalnego leczenia uzależnienia od opioidów za pomocą buprenorfiny. Zaleca się, aby

otrzymujący skojarzenie buprenorfiny i naloksonu pacjenci, którym podaje się równocześnie induktory (np. fenobarbital, karbamazepina, fenytoina, ryfampicyna), byli dokładnie monitorowani. Może być konieczne stosowne zmodyfikowanie dawki buprenorfiny lub induktora CYP3A4.

- Biorąc pod uwagę doświadczenie wynikające ze stosowania morfiny, jednoczesne stosowanie z inhibitorami monoaminooksydazy (MAO) może spowodować nasilenie działania opioidów.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania skojarzenia buprenorfiny i naloksonu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka jest nieznane.

Stosowana pod koniec ciąży buprenorfina może spowodować zahamowanie czynności oddechowej u noworodków nawet po krótkim okresie podawania. Długotrwałe podawanie buprenorfiny w ostatnim trymestrze ciąży może spowodować wystąpienie zespołu abstynencyjnego u noworodka. (np. hipertonię, drżenie u noworodków, pobudzenie u noworodków, drgawki kloniczne lub inne drgawki). Zespół ten zwykle występuje od kilku godzin do kilku dni po urodzeniu.

Z powodu długiego okresu półtrwania buprenorfiny należy rozważyć kilkudniowe monitorowanie nienarodzonego dziecka pod koniec ciąży, aby zapobiec ryzyku wystąpienia u noworodków zahamowania czynności oddechowej lub zespołu abstynencyjnego.

Ponadto stosowanie skojarzenia buprenorfiny i naloksonu w czasie ciąży powinien przeanalizować lekarz. Skojarzenie buprenorfiny i naloksonu należy stosować w okresie ciąży wyłącznie w przypadku, gdy potencjalne korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem dla płodu.

Karmienie piersią
Nie wiadomo, czy nalokson przenika do mleka ludzkiego. Buprenorfina i jej metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Stwierdzono hamowanie laktacji przez buprenorfinę u szczurów. Dlatego podczas leczenia produktem Suboxone należy przerwać karmienie piersią.

Płodność
Badania na zwierzętach wykazały obniżenie płodności u samic przyjmujących duże dawki (ekspozycja ogólnoustrojowa > 2,4 razy ekspozycji u ludzi po maksymalnej zalecanej dawce 24 mg buprenorfiny, w oparciu o AUC, patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Skojarzenie buprenorfiny i naloksonu wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn u pacjentów uzależnionych od opioidów. Produkt leczniczy może powodować senność, zawroty głowy lub zaburzenia procesów myślowych, szczególnie na początku leczenia i w okresie dostosowania dawki. Przyjmowanie produktu z alkoholem lub środkami tłumiącymi czynność ośrodkowego układu nerwowego może nasilić wymienione objawy (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Pacjentów należy ostrzec przed prowadzeniem pojazdów mechanicznych lub obsługiwaniem maszyn, ponieważ skojarzenie buprenorfiny i naloksonu może niekorzystnie wpływać na ich zdolność do wykonywania tych czynności.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
Najczęściej zgłaszanymi reakcjami niepożądanymi związanymi z leczeniem podczas podstawowych badań klinicznych były zaparcia i objawy zazwyczaj związane z odstawieniem narkotyku (tj.

bezsenność, ból głowy, nudności, zwiększona potliwość i ból). Niektóre przypadki napadów drgawkowych, wymiotów, biegunki i podwyższonych wyników badań czynności wątroby były uznawane za ciężkie.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych
Tabela 1 zawiera podsumowanie działań niepożądanych, zgłaszanych w podstawowych badaniach klinicznych, w których 342 z 472 pacjentów (72,5%) zgłaszało działania niepożądane oraz działania niepożądane zgłaszane w ramach nadzoru po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Częstość występowania możliwych działań niepożądanych przedstawionych poniżej określono za pomocą następującej konwencji:
Bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1,000 do < 1/100), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1. Związane z leczeniem działania niepożądane, opisywane w badaniach klinicznych nad skojarzeniem buprenorfiny i naloksonu oraz zgłaszane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów	**Bardzo często**	**Często**	**Niezbyt często**	**Częstość nieznana**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Grypa, zakażenie, zapalenie gardła, nieżyt nosa	Zakażenie dróg moczowych, zakażenie pochwy	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Niedokrwistość, leukocytoza, leukopenia, limfadenopatia, trombocytopenia	
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość	Wstrząs anafilaktyczny
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Zmniejszony apetyt, hiperglikemia, hiperlipidemia, hipoglikemia	
Zaburzenia psychiczne	Bezsenność	Lęk, depresja, obniżenie libido, nerwowość, zaburzenia myślenia	Niezwykłe sny, pobudzenie, apatia, depersonalizacja, uzależnienie od narkotyków, euforia, wrogość	Omamy
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Migrena, zawroty głowy, hipertonia, parestezja, senność	Amnezja, hiperkineza, drgawki, zaburzenia mowy, drżenie	Encefalopatia wątrobowa, omdlenie
Zaburzenia oka		Niedowidzenie, zaburzenia łzawienia	Zapalenie spojówek, zwężenie źrenicy	

Klasyfikacja układów i narządów	**Bardzo często**	**Często**	**Niezbyt często**	**Częstość nieznana**
Zaburzenia ucha i błędnika				Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
Zaburzenia serca			Dusznica bolesna, bradykardia, zawał mięśnia sercowego, kołatanie serca, tachykardia	
Zaburzenia naczyniowe		Nadciśnienie, rozszerzenie naczyń	Niedociśnienie	Niedociśnienie ortostatyczne
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Kaszel	Astma, duszność, ziewanie	Skurcz oskrzeli, zahamowanie czynności oddechowej
Zaburzenia żołądka i jelit	Zaparcia Nudności	Ból brzucha, biegunka, niestrawność, wzdęcia, wymioty	Owrzodzenie jamy ustnej, przebarwienie języka	Próchnica zębów
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				Wirusowe zapalenie wątroby, ostre zapalenie wątroby, żółtaczka, martwica wątroby, zespół wątrobowo-nerkowy
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Zwiększona potliwość	Świąd, wysypka, pokrzywka	Trądzik, łysienie, złuszczające zapalenie skóry, suchość skóry, guzki skórne	Obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból pleców, ból stawów, kurcze mięśni, ból mięśni	Zapalenie stawów	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Nieprawidłowości moczu	Albuminuria, trudności z oddawaniem moczu, krwiomocz, kamica nerkowa, zatrzymanie moczu	

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Częstość nieznana
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Zaburzenia erekcji	Brak miesiączki, zaburzenia ejakulacji, krwotok miesiączkowy, krwawienie maciczne	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zespół abstynencyjny	Astenia, ból w klatce piersiowej, dreszcze, gorączka, złe samopoczucie, ból, obrzęk obwodowy	Hipotermia	Noworodkowy zespół abstynencyjny
Badania diagnostyczne		Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, zmniejszenie masy ciała	Wzrost stężenia kreatyniny we krwi	Zwiększenie aktywności aminotransferaz
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		Uraz	Udar cieplny	

Opis wybranych działań niepożądanych
W przypadkach niewłaściwego podania produktu leczniczego drogą dożylną niektóre działania niepożądane są przypisywane raczej faktowi niewłaściwego stosowania niż wywoływania ich przez sam produkt leczniczy. Do działań tych należą reakcje miejscowe, niekiedy septyczne (ropień, zapalenie tkanki łącznej). Ponadto zgłaszano potencjalnie ciężkie ostre zapalenie wątroby i inne zakażenia, takie jak zapalenie płuc czy zapalenie wsierdzia (patrz punkt 4.4).

U pacjentów ze znacznym uzależnieniem od narkotyków w początkowej fazie podawania buprenorfiny może wystąpić zespół abstynencyjny, podobny do zespołu abstynencyjnego związanego z naloksonem (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Zahamowanie czynności oddechowej wynikające z zahamowania czynności ośrodkowego układu nerwowego jest głównym objawem wymagającym interwencji w przypadku przedawkowania, ponieważ może ono prowadzić do zatrzymania oddechu i śmierci. Objawami przedawkowania mogą być również senność, niedowidzenie, zwężenie źrenic, niedociśnienie, nudności, wymioty i (lub) zaburzenia mowy.

Postępowanie
Należy zastosować ogólne środki wspomagające, w tym ścisłe monitorowanie stanu oddechowego i kardiologicznego pacjenta. Należy wdrożyć objawowe leczenie zahamowania czynności oddechowej i standardowe środki intensywnej opieki. Konieczne jest zapewnienie drożności dróg oddechowych i wspomaganej lub kontrolowanej wentylacji. Pacjenta należy przenieść w miejsce, w którym dostępne są pełne możliwości wykonania resuscytacji.

Jeżeli pacjent wymiotuje, należy podjąć odpowiednie działania, aby zapobiec zachłyśnięciu się wymiocinami.

Zaleca się zastosowanie antagonisty receptorów opioidowych (tzn. naloksonu), pomimo niewielkiego wpływu, jaki może on wywierać podczas odwracania objawów oddechowych wywołanych przez buprenorfinę w porównaniu z jego działaniem na środki będące pełnymi agonistami receptorów opioidowych.

W przypadku stosowania naloksonu podczas określania długości okresu leczenia i nadzoru medycznego potrzebnego do odwrócenia efektów przedawkowania należy wziąć pod uwagę długi czas działania buprenorfiny. Nalokson jest usuwany z organizmu szybciej niż buprenorfina, co może być przyczyną nawrotu wcześniej stłumionych objawów przedawkowania buprenorfiny, dlatego może być konieczne stosowanie infuzji ciągłej. Jeśli infuzja nie jest możliwa, może być wymagane wielokrotne podanie naloksonu. Szybkość infuzji dożylnej powinna być dostosowana do odpowiedzi pacjenta.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki stosowane w leczeniu chorób układu nerwowego, leki stosowane w leczeniu uzależnień, kod ATC: N07BC51.

Mechanizm działania
Buprenorfina jest częściowym agonistą/antagonistą receptorów opioidowych, wiążącym się z receptorami μ i κ (kappa) w mózgu. Jej aktywność w podtrzymującym leczeniu uzależnienia opioidowego jest przypisywana wolno odwracalnemu wiązaniu z receptorami μ, co w dłuższym czasie może zminimalizować potrzebę przyjmowania narkotyków przez uzależnionych pacjentów.

Podczas badań farmakologii klinicznej u osób uzależnionych od opioidów obserwowano pułapowe agonistyczne efekty opioidowe.

Nalokson jest antagonistą receptorów opioidowych μ. Nalokson podawany w zwykłych dawkach doustnie lub podjęzykowo pacjentom doświadczającym opioidowych objawów abstynencyjnych wykazuje niewielki lub zerowy efekt farmakologiczny, co wynika z jego prawie całkowitego metabolizmu pierwszego przejścia. Jednakże, w przypadku podawania dożylnego osobom uzależnionym od opioidów, obecność naloksonu w produkcie leczniczym Suboxone wywołuje wyraźne działanie antagonistyczne w stosunku do opioidów i opioidowy zespół abstynencyjny, zniechęcając w ten sposób do dożylnego nadużywania produktu.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania
Dane o skuteczności i bezpieczeństwie skojarzenia buprenorfiny i naloksonu pochodzą głównie z rocznego badania klinicznego, obejmującego 4-tygodniowe randomizowane, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby porównanie działania skojarzenia buprenorfiny i naloksonu, buprenorfiny oraz placebo, po którym następowało 48-tygodniowe badanie bezpieczeństwa stosowania skojarzenia buprenorfiny i naloksonu. W badaniu tym 326 osób uzależnionych od heroiny losowo przydzielono do grup otrzymujących skojarzenie buprenorfiny i naloksonu w dawce 16 mg na dobę, 16 mg buprenorfiny na dobę lub placebo. W przypadku uczestników przydzielonych w drodze randomizacji

do jednej z grup aktywnego leczenia w dniu 1. podawano 8 mg buprenorfiny, a następnie w dniu 2. podawano 16 mg (dwie tabletki po 8 mg) buprenorfiny. W dniu 3. u osób przydzielonych w drodze randomizacji do grupy, która miała otrzymywać skojarzenie buprenorfiny i naloksonu, zmieniano leczenie na tabletkę złożoną. Uczestnicy przychodzili codziennie do przychodni (od poniedziałku do piątku) w celu otrzymania leku i dokonania oceny skuteczności. Na soboty i niedziele pacjenci otrzymywali odpowiednią ilość leku do domu. Głównym porównaniem w badaniu była ocena skuteczności buprenorfiny oraz skojarzenia buprenorfiny i naloksonu podawanych indywidualnie w stosunku do placebo. Odsetek próbek moczu pobieranych trzy razy w tygodniu, w których nie stwierdzono obecności opioidów innych niż stosowane w badaniu, był statystycznie większy zarówno w przypadku skojarzenia buprenorfiny i naloksonu względem placebo ($p < 0,0001$), jak i buprenorfiny względem placebo ($p < 0,0001$).

W podwójnie pozorowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych porównującym etanolowy roztwór buprenorfiny z aktywną kontrolą w postaci pełnego agonisty 162 osoby zostały przydzielone w drodze randomizacji do grup otrzymujących podjęzykowo etanolowy roztwór buprenorfiny w dawce 8 mg na dobę (dawka mniej więcej porównywalna z dawką 12 mg na dobę skojarzenia buprenorfiny i naloksonu) lub dwie względnie małe dawki aktywnej kontroli, z których jedna była wystarczająco mała, aby służyć za alternatywę dla placebo, podczas fazy wprowadzania leczenia trwającej od 3 do 10 dni, 16-tygodniowej fazy leczenia podtrzymującego i 7-tygodniowej fazy odtruwania. Dawkę podtrzymującą buprenorfiny osiągano w dniu 3.; dawki w grupie aktywnej kontroli dobierano bardziej stopniowo. Biorąc pod uwagę liczbę osób kontynuujących leczenie i odsetek ujemnych wyników badań próbek moczu pobieranych trzy razy w tygodniu w celu oznaczenia opioidów innych niż stosowane w badaniu, buprenorfina okazała się skuteczniejsza od małej dawki kontroli w utrzymywaniu osób uzależnionych od heroiny w leczeniu i zmniejszaniu przez nich zużycia opioidów w czasie leczenia. Skuteczność buprenorfiny w dawce 8 mg na dobę była podobna do skuteczności umiarkowanej dawki kontroli aktywnej, jednakże równoważność nie została wykazana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Buprenorfina

Wchłanianie
Buprenorfina po podaniu doustnym podlega metabolizmowi pierwszego przejścia z N-dealkilacją i sprzęganiem z kwasem glukuronowym w jelicie cienkim i wątrobie. Dlatego podawanie tego produktu leczniczego drogą doustną jest niewłaściwe.

Maksymalne stężenie w osoczu uzyskuje się po 90 minutach od podania podjęzykowego. Stężenie buprenorfiny w osoczu zwiększało się ze wzrostem podjęzykowej dawki skojarzenia buprenorfiny i naloksonu. Zarówno C_{max}, jak i AUC buprenorfiny zwiększały się wraz ze wzrostem dawki (w zakresie 4–16 mg), chociaż zwiększenie to było mniejsze od proporcjonalnego do dawki.

Tabela 2. Średnie wartości parametrów farmakokinetycznych buprenorfiny

Parametr farmakokinetyczny	Suboxone 4 mg	Suboxone 8 mg	Suboxone 16 mg
C_{max} (ng/ml)	1,84 (39)	3,0 (51)	5,95 (38)
AUC_{0-48} h·ng/ml	12,52 (35)	20,22 (43)	34,89 (33)

Tabela 3. Zmiany parametrów farmakokinetycznych lamelki Suboxone podawanej podjęzykowo lub podpoliczkowo w porównaniu z tabletką podjęzykową Suboxone

Dawka	Parametr farmakokinetyczny	**Zwiększenie stężenia buprenorfiny**			Parametr farmakokinetyczny	**Zwiększenie stężenia naloksonu**		
		Lamelka podana podjęzykowo w porównaniu z tabletką podjęzykową	Lamelka podana podpoliczkowo w porównaniu z tabletką podjęzykową	Lamelka podana podpoliczkowo w porównaniu z lamelką podaną podjęzykowo		Lamelka podana podjęzykowo w porównaniu z tabletką podjęzykową	Lamelka podana podpoliczkowo w porównaniu z tabletką podjęzykową	Lamelka podana podpoliczkowo w porównaniu z lamelką podaną podjęzykowo
1 × 2 mg/0,5 mg	C_{max}	22%	25%	-	C_{max}	-	-	-
	$AUC_{0\text{-last}}$	-	19%	-	$AUC_{0\text{-last}}$	-	-	-
2 × 2 mg/0,5 mg	C_{max}	-	21%	21%	C_{max}	-	17%	21%
	$AUC_{0\text{-last}}$	-	23%	16%	$AUC_{0\text{-last}}$	-	22%	24%
1 × 8 mg/2 mg	C_{max}	28%	34%	-	C_{max}	41%	54%	-
	$AUC_{0\text{-last}}$	20%	25%	-	$AUC_{0\text{-last}}$	30%	43%	-
1 × 12 mg/3 mg	C_{max}	37%	47%	-	C_{max}	57%	72%	9%
	$AUC_{0\text{-last}}$	21%	29%	-	$AUC_{0\text{-last}}$	45%	57%	-
1 × 8 mg/2 mg plus 2 × 2 mg/0,5 mg	C_{max}	-	27%	13%	C_{max}	17%	38%	19%
	$AUC_{0\text{-last}}$	-	23%	-	$AUC_{0\text{-last}}$	-	30%	19%

Uwaga 1: Znak „–” oznacza brak zmiany, gdy 90-procentowe przedziały ufności dla parametrów $AUC_{0\text{-last}}$ i C_{max} zawierają się w zakresie od 80% do 125% wartości granicznych.
Uwaga 2: Brak danych dotyczących lamelki o mocy 4 mg/1 mg; jej skład jest proporcjonalny do składu lamelki o mocy 2 mg/0,5 mg, a wielkość odpowiada wielkości 2 lamelek o mocy 2 mg/0,5 mg.

Dystrybucja
Po wchłonięciu buprenorfiny następuje faza szybkiej dystrybucji (okres półtrwania w fazie dystrybucji od 2 do 5 godzin).

Buprenorfina jest silnie lipofilna, przez co szybko przenika przez barierę krew-mózg.
Buprenorfina wiąże się z białkami w około 96%, głównie z alfa- i beta-globulinami.

Metabolizm
Buprenorfina jest metabolizowana głównie na drodze N-dealkilacji przez mikrosomalny cytochrom CYP3A4 w wątrobie. Cząsteczka macierzysta i główny dealkilowany metabolit, norbuprenorfina, ulegają następnie glukuronidacji. Norbuprenorfina wiąże się z receptorami opioidowymi w warunkach *in vitro*. Nie wiadomo jednak, czy norbuprenorfina przyczynia się do ogólnego działania skojarzenia buprenorfiny i naloksonu.

Eliminacja
Eliminacja buprenorfiny ma charakter dwu- lub trójwykładniczy, a średni okres półtrwania z osocza wynosi 32 godziny.
Buprenorfina jest wydalana z kałem (w ok. 70%), poprzez wydalanie z żółcią sprzęgniętych z kwasem glukuronowym metabolitów, reszta (ok. 30%) jest wydalana z moczem.

Liniowość lub nieliniowość
Wartości obu C_{max} i AUC zwiększały się liniowo wraz ze wzrostem dawki (w zakresie 4–16 mg), chociaż zwiększenie to nie było wprost proporcjonalne do dawki.

Nalokson

Wchłanianie i dystrybucja
Po podaniu podjęzykowym skojarzenia buprenorfiny i naloksonu stężenie naloksonu w osoczu jest małe i szybko się zmniejsza. Średnie maksymalne stężenie naloksonu w osoczu było zbyt niskie, aby ocenić proporcjonalność względem dawki.
Nie wykryto, by nalokson wpływał na farmakokinetykę buprenorfiny i zarówno tabletki podjęzykowe z buprenorfiną, jak i lamelka podjęzykowa ze skojarzeniem buprenorfiny i naloksonu skutkują podobnym stężeniem buprenorfiny w osoczu.

Dystrybucja
Nalokson wiąże się z białkami w około 45%, głównie z albuminami.

Metabolizm
Nalokson jest metabolizowany w wątrobie, głównie przez sprzęganie z kwasem glukuronowym, i wydalany z moczem.
Nalokson ulega bezpośredniej glukuronidacji do 3-glukuronidu naloksonu, a także N-dealkilacji i redukcji grupy karbonylowej w pozycji 6.

Eliminacja
Nalokson jest wydalany z moczem, a jego średni okres półtrwania w fazie eliminacji z osocza mieści się w zakresie od 0,9 do 9 godzin.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku
Nie są dostępne dane farmakokinetyczne dotyczące pacjentów w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek
Eliminacja drogą nerkową odgrywa stosunkowo małą rolę (ok. 30%) w ogólnym klirensie skojarzenia buprenorfiny i naloksonu. Nie ma potrzeby zmiany dawkowania ze względu na czynność nerek, ale zaleca się ostrożność podczas podawania produktu osobom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności wątroby
Wpływ zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę buprenorfiny i naloksonu oceniano w badaniu po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Tabela 4 zawiera zestawienie wyników badania klinicznego, w którym ekspozycję na buprenorfinę i nalokson ustalano po podaniu tabletek podjęzykowych skojarzenia buprenorfiny i naloksonu 2,0/0,5 mg u osób zdrowych oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby różnego stopnia.

Tabela 4. Wpływ zaburzeń czynności wątroby na parametry farmakokinetyczne buprenorfiny i naloksonu po podaniu produktu leczniczego Suboxone (zmiana w stosunku do osób zdrowych)			
Parametr farmakokinetyczny	**Łagodne zaburzenia czynności wątroby (klasa A wg skali Childa-Pugha) (n = 9)**	**Umiarkowane zaburzenia czynności wątroby (klasa B wg skali Childa-Pugha) (n = 8)**	**Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasa C wg skali Childa-Pugha) (n = 8)**
Buprenorfina			
C_{max}	1,2-krotne zwiększenie	1,1-krotne zwiększenie	1,7-krotne zwiększenie
AUC_{last}	Podobne do grupy kontrolnej	1,6-krotne zwiększenie	2,8-krotne zwiększenie
Nalokson			
C_{max}	Podobne do grupy kontrolnej	2,7-krotne zwiększenie	11,3-krotne zwiększenie
AUC_{last}	0,2-krotne zwiększenie	3,2-krotne zwiększenie	14,0-krotne zwiększenie

Ogólnie rzecz biorąc, stężenie buprenorfiny w osoczu wzrosło około 3-krotnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, podczas gdy stężenie naloksonu w osoczu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby wzrosło 14-krotnie.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Skojarzenie buprenorfiny i naloksonu badano u zwierząt w badaniach toksyczności dawki jednorazowej (toksyczność ostra) i dawek wielokrotnych (do 90 dni u szczurów). Nie stwierdzono synergistycznego działania toksycznego. Występujące działania niepożądane były związane z farmakologicznie znaną aktywnością agonistyczną i (lub) antagonistyczną wobec receptorów opioidowych.

Mieszanina chlorowodorku buprenorfiny i chlorowodorku naloksonu (proporcja 4:1) nie wykazywała działania mutagennego w teście mutacji bakteryjnych (test Amesa) i nie działała klastogennie w cytogenetycznym teście *in vitro* na ludzkich limfocytach ani w dożylnym teście mikrojądrowym u szczurów.

Badania wpływu na reprodukcję po doustnym podawaniu buprenorfiny i naloksonu (w proporcji 1:1) wykazały, że działanie embrioletalne występowało u szczurów w przypadku wszystkich dawek powodujących toksyczność dla matek. Najmniejsza badana dawka odpowiadała 1-krotności ekspozycji w przypadku buprenorfiny i 5-krotności ekspozycji w przypadku naloksonu, po podaniu maksymalnej dawki terapeutycznej u człowieka, przeliczonej na mg/m^2 pc. U królików nie obserwowano toksyczności rozwojowej przy dawkach toksycznych dla matek. Ponadto ani u szczurów, ani u królików nie obserwowano działania teratogennego. Nie wykonano badań okołourodzeniowych i pourodzeniowych dla skojarzenia buprenorfiny i naloksonu, jednak doustne podawanie dużych dawek buprenorfiny samicom w czasie ciąży i laktacji powodowało trudności z porodem (być może w wyniku uspokajającego działania buprenorfiny), wysoką śmiertelność noworodków i nieznaczne opóźnienie rozwoju pewnych funkcji neurologicznych (odruch prostowania się na powierzchni oraz odruch wzdrygnięcia) u noworodków szczurów.

Podawanie szczurom skojarzenia buprenorfiny i naloksonu w diecie w dawce 500 ppm lub większej powodowało obniżenie płodności, wykazane zmniejszeniem częstości zachodzenia samic w ciążę.

Dawka pokarmowa 100 ppm (szacowana ekspozycja równa w przybliżeniu 2,4-krotności ekspozycji po podaniu buprenorfiny w dawce 24 mg w skojarzeniu buprenorfiny i naloksonu u człowieka, w oparciu o AUC; stężenie naloksonu w osoczu szczurów było poniżej limitu wykrywalności) nie miała niekorzystnego wpływu na płodność samic.

Badanie rakotwórczości skojarzenia buprenorfiny i naloksonu wykonano u szczurów, podając im dawki 7, 30 i 120 mg/kg mc./dobę. Szacowana wielokrotność ekspozycji była od 3 do 75 razy większa, biorąc pod uwagę dobową dawkę podjęzykową dla człowieka, wynoszącą 16 mg w przeliczeniu na mg/m^2 pc. We wszystkich grupach dawkowania obserwowano statystycznie istotne zwiększenie częstości występowania łagodnych gruczolaków jąder z komórek śródmiąższowych (Leydiga).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Mannitol
Skrobia kukurydziana
Powidon K30
Kwas cytrynowy bezwodny
Sodu cytrynian
Magnezu stearynian
Acesulfam potasowy
Naturalny aromat cytrynowy i limonkowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

7 tabletek w blistrach papier/aluminium/nylon/aluminium/PVC.

28 tabletek w blistrach papier/aluminium/nylon/aluminium/PVC.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublin 2
D02 DK44
Irlandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

Suboxone 8 mg/2 mg tabletki podjęzykowe
EU/1/06/359/003
EU/1/06/359/004

Suboxone 16 mg/4 mg tabletki podjęzykowe
EU/1/06/359/005
EU/1/06/359/006

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 września 2006
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 września 2011

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Suboxone 2 mg/0,5 mg lamelka podjęzykowa
Każda lamelka zawiera 2 mg buprenorfiny (buprenorphinum) (w postaci chlorowodorku) i 0,5 mg naloksonu (naloxonum) (w postaci chlorowodorku dwuwodnego).
Substancje pomocnicze o znanym działaniu
Każda lamelka zawiera 5,87 mg maltitolu ciekłego i 0,01 mg żółcieni pomarańczowej (E110).

Suboxone 4 mg/1 mg lamelka podjęzykowa
Każda lamelka zawiera 4 mg buprenorfiny (buprenorphinum) (w postaci chlorowodorku) i 1 mg naloksonu (naloxonum) (w postaci chlorowodorku dwuwodnego).
Substancje pomocnicze o znanym działaniu
Każda lamelka zawiera 11,74 mg maltitolu ciekłego i 0,02 mg żółcieni pomarańczowej (E110).

Suboxone 8 mg/2 mg lamelka podjęzykowa
Każda lamelka zawiera 8 mg buprenorfiny (buprenorphinum) (w postaci chlorowodorku) i 2 mg naloksonu (naloxonum) (w postaci chlorowodorku dwuwodnego).
Substancje pomocnicze o znanym działaniu
Każda lamelka zawiera 6,02 mg maltitolu ciekłego i 0,02 mg żółcieni pomarańczowej (E110).

Suboxone 12 mg/3 mg lamelka podjęzykowa
Każda lamelka zawiera 12 mg buprenorfiny (buprenorphinum) (w postaci chlorowodorku) i 3 mg naloksonu (naloxonum) (w postaci chlorowodorku dwuwodnego).
Substancje pomocnicze o znanym działaniu
Każda lamelka zawiera 9,03 mg maltitolu ciekłego i 0,02 mg żółcieni pomarańczowej (E110).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Lamelka podjęzykowa

Suboxone 2 mg/0,5 mg lamelka podjęzykowa
Pomarańczowa prostokątna lamelka o mocy 2 mg/0,5 mg i wymiarach nominalnych 22,0 mm × 12,8 mm, z napisem „N2” nadrukowanym białym tuszem.

Suboxone 4 mg/1 mg lamelka podjęzykowa
Pomarańczowa prostokątna lamelka o mocy 4 mg/1 mg i wymiarach nominalnych 22,0 mm × 25,6 mm, z napisem „N4” nadrukowanym białym tuszem.

Suboxone 8 mg/2 mg lamelka podjęzykowa
Pomarańczowa prostokątna lamelka o mocy 8 mg/2 mg i wymiarach nominalnych 22,0 mm × 12,8 mm, z napisem „N8” nadrukowanym białym tuszem.

Suboxone 12 mg/3 mg lamelka podjęzykowa
Pomarańczowa prostokątna lamelka o mocy 12 mg/3 mg i wymiarach nominalnych 22,0 mm × 19,2 mm, z napisem „N12” nadrukowanym białym tuszem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie substytucyjne uzależnienia od narkotyków opioidowych, w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego. Celem dodania naloksonu jest zniechęcenie do używania produktu leczniczego dożylnie, niezgodnie z zaleceniami. Produkt leczniczy Suboxone jest wskazany do stosowania u dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 15 lat, którzy wyrazili zgodę na leczenie uzależnienia.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie musi się odbywać pod kontrolą lekarza mającego doświadczenie w leczeniu zależności/uzależnienia od opioidów.

Środki ostrożności wymagane przed wprowadzeniem leczenia
Przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć rodzaj zależności opioidowej (tzn. opioid długo lub krótko działający), czas od ostatniego użycia opioidu i stopień uzależnienia od opioidu. Aby uniknąć wywołania zespołu abstynencyjnego, podawanie skojarzenia buprenorfiny i naloksonu lub buprenorfiny należy rozpoczynać wyłącznie w obecności obiektywnych, wyraźnych objawów zespołu abstynencyjnego (potwierdzonych wynikiem oceny w skali klinicznej objawów związanych z odstawieniem opioidów [ang. *Clinical Opioid Withdrawal Scale*, COWS] wskazującym na łagodne lub umiarkowane objawy abstynencyjne).

- U pacjentów uzależnionych od heroiny lub krótko działających opioidów pierwszą dawkę skojarzenia buprenorfiny i naloksonu trzeba przyjąć po pojawieniu się objawów abstynencyjnych, ale nie wcześniej niż 6 godzin po ostatnim przyjęciu przez pacjenta opioidów.
- U pacjentów przyjmujących metadon przed rozpoczęciem leczenia skojarzeniem buprenorfiny i naloksonu dawkę metadonu należy zmniejszyć do maksymalnie 30 mg/dobę. Rozpoczynając stosowanie skojarzenia buprenorfiny i naloksonu, należy wziąć pod uwagę długi okres półtrwania metadonu. Pierwszą dawkę skojarzenia buprenorfiny i naloksonu należy przyjąć dopiero po pojawieniu się objawów abstynencyjnych, ale nie wcześniej niż 24 godziny po ostatnim przyjęciu przez pacjenta metadonu. Buprenorfina może wywołać objawy abstynencyjne u pacjentów uzależnionych od metadonu.

<u>Dawkowanie</u>

Leczenie początkowe (wprowadzenie leku)
Zalecana dawka początkowa u dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 15 lat to 4 mg/1 mg i można ją powtórzyć do maksymalnej dawki 12 mg/ 3 mg w pierwszym dniu leczenia, aby zminimalizować niepożądane objawy abstynencyjne i utrzymać pacjenta przy leczeniu.

Jako że ekspozycja na nalokson jest nieco większa po podaniu podpoliczkowym niż po podaniu podjęzykowym, w czasie wprowadzania leczenia zalecane jest podanie podjęzykowe. Pozwoli to zminimalizować ekspozycję na nalokson i zmniejszyć ryzyko wywołania objawów abstynencyjnych.

Na początku leczenia zalecany jest codzienny nadzór nad dawkowaniem, aby upewnić się, że dawka jest we właściwy sposób umieszczana podjęzykowo. Pozwala to też na obserwację reakcji pacjenta na leczenie, co stanowi wskazówkę dla doboru skutecznej dawki, opartej na efekcie klinicznym.

Stabilizacja dawki i leczenie podtrzymujące
Po pierwszym dniu wprowadzania leczenia konieczne jest szybkie ustabilizowanie odpowiedniej dawki podtrzymującej przez jej dostosowywanie aż do osiągnięcia dawki, która utrzymuje pacjenta przy leczeniu i hamuje objawy opioidowego zespołu abstynencyjnego. Powinna być ona ustalana na podstawie powtarzanej oceny stanu klinicznego i psychicznego pacjenta. Maksymalna dawka dobowa nie powinna przekraczać 24 mg buprenorfiny.

Podczas leczenia podtrzymującego może być konieczne okresowe stabilizowanie dawki podtrzymującej na nowym poziomie w odpowiedzi na zmieniające się potrzeby pacjenta.

Dawkowanie rzadziej niż raz na dobę
Po osiągnięciu zadowalającej stabilizacji częstość dawkowania produktu leczniczego Suboxone można zmniejszyć, podając co drugi dzień dwukrotność indywidualnie dobranej dawki dobowej. Na przykład pacjentowi, u którego ustabilizowano dawkę dobową na poziomie 8 mg/2 mg, można podawać dawkę 16 mg/4 mg co drugi dzień, a między tymi dniami stosować dzień bez dawkowania. U niektórych pacjentów, po osiągnięciu zadowalającej stabilizacji, częstość dawkowania produktu leczniczego Suboxone można zmniejszyć do 3 razy w tygodniu (np. w poniedziałek, środę i piątek). Dawka w poniedziałek i środę powinna być dwa razy większa od indywidualnie dobranej dawki dobowej, a dawka w piątek powinna być trzy razy większa od indywidualnie dobranej dawki dobowej, bez dawkowania w pozostałe dni tygodnia. Jednak dawka podana w ciągu jednego dnia nie powinna przekroczyć 24 mg. Schemat ten może okazać się nieodpowiedni dla pacjentów wymagających dobranej dawki dobowej większej niż 8 mg/dobę.

Zmniejszenie dawkowania i zakończenie leczenia
Po osiągnięciu zadowalającej stabilizacji, jeśli pacjent wyrazi zgodę, dawkę można stopniowo zmniejszać do mniejszej dawki podtrzymującej. W niektórych przypadkach, gdy leczenie daje korzystne wyniki, można je przerwać. Dostępność lamelki podjęzykowej w dawkach 2 mg/0,5 mg, 4 mg/1 mg i 8 mg/2 mg umożliwia stopniowe zmniejszanie dawki. U pacjentów, którzy mogą wymagać mniejszej dawki buprenorfiny, można stosować tabletki podjęzykowe z buprenorfiną o mocy 0,4 mg. Pacjentów należy monitorować po zakończeniu leczenia z powodu ryzyka nawrotu uzależnienia.

Zmiana podjęzykowej drogi podania na podpoliczkową lub odwrotnie
Ekspozycja ogólnoustrojowa na buprenorfinę w przypadku podania podpoliczkowego i podjęzykowego lamelki Suboxone jest zbliżona (patrz punkt 5.2). Dlatego po zakończeniu wprowadzania leczenia można zmieniać sposób podania z podpoliczkowego na podjęzykowy i odwrotnie bez istotnego ryzyka podania za małej lub zbyt dużej dawki.

Zmiana buprenorfiny na skojarzenie buprenorfiny i naloksonu lub odwrotnie
W przypadku podania podjęzykowego skojarzenie buprenorfiny i naloksonu oraz buprenorfina mają podobne działanie kliniczne i są zamienne. Zanim jednak zmieni się skojarzenie buprenorfiny i naloksonu na buprenorfinę lub odwrotnie, lekarz przepisujący produkt leczniczy i pacjent powinni wyrazić zgodę na tę zmianę, a pacjenta należy obserwować na wypadek, gdyby zaistniała potrzeba dostosowania dawki.

Zmiana tabletek podjęzykowych na lamelkę podjęzykową lub odwrotnie (w stosownych wypadkach)
U pacjentów, u których zmienia się tabletki podjęzykowe Suboxone na lamelkę Suboxone lub odwrotnie, leczenie należy rozpoczynać od tej samej dawki, którą stosowano w przypadku poprzednio podawanego produktu leczniczego. Po zmianie jednego produktu leczniczego na drugi może być jednak wymagane dostosowanie dawki. Z uwagi na możliwie większą względną dostępność biologiczną lamelki Suboxone w porównaniu z tabletkami podjęzykowymi Suboxone pacjentów zmieniających leczenie z tabletek podjęzykowych na lamelkę należy monitorować w celu wykrycia objawów przedawkowania. Takie przypadki zmiany leczenia z lamelki na tabletki podjęzykowe należy monitorować w celu wykrycia objawów zespołu abstynencyjnego i innych objawów otrzymywania niewystarczającej dawki. W badaniach klinicznych nie uzyskano spójnych wyników oceny podobieństwa farmakokinetyki lamelki Suboxone względem tabletek podjęzykowych Suboxone o odpowiedniej mocy, a także względem skojarzeń (patrz punkt 5.2). W przypadku zmiany lamelki Suboxone na tabletki podjęzykowe Suboxone lub odwrotnie pacjenta należy obserwować na wypadek, gdyby zaistniała potrzeba dostosowania dawki. Nie zaleca się kojarzenia różnych postaci ani naprzemiennego stosowania lamelek i tabletek podjęzykowych.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku
Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności skojarzenia buprenorfiny i naloksonu u pacjentów w podeszłym wieku (powyżej 65 lat). Nie można przedstawić zaleceń dotyczących dawkowania.

Zaburzenia czynności wątroby
Farmakokinetyka skojarzenia buprenorfiny i naloksonu może być zmieniona u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, dlatego zaleca się stosowanie mniejszych dawek początkowych i staranne dobieranie dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie zaleca się stosowania skojarzenia buprenorfiny i naloksonu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek
U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczna modyfikacja dawki skojarzenia buprenorfiny i naloksonu. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas podawania produktu leczniczego pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież
Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności skojarzenia buprenorfiny i naloksonu u dzieci w wieku poniżej 15 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Tylko do podania podjęzykowego i (lub) podania podpoliczkowego.

W czasie wprowadzania leczenia skojarzenie buprenorfiny i naloksonu należy podawać podjęzykowo. W leczeniu podtrzymującym lamelkę Suboxone można podawać podpoliczkowo i (lub) podjęzykowo.

Lamelki nie należy połykać. Lamelkę należy umieścić pod językiem lub na wewnętrznej stronie jednego z policzków i pozostawić aż do całkowitego rozpuszczenia. Zaleca się, aby pacjenci zwilżyli wnętrze jamy ustnej przed podaniem dawki. Pacjenci nie powinni przełykać ani spożywać jedzenia ani picia, dopóki lamelka się całkowicie nie rozpuści. Nie należy zmieniać położenia lamelki po jej umieszczeniu i należy pokazać pacjentowi prawidłową technikę podawania.

W celu podania podpoliczkowego należy położyć jedną lamelkę na wewnętrznej stronie prawego lub lewego policzka. Jeśli do osiągnięcia przepisanej dawki konieczne jest podanie dodatkowej lamelki, należy umieścić dodatkową lamelkę po drugiej stronie. Lamelkę należy trzymać na wewnętrznej stronie policzka aż do całkowitego rozpuszczenia. Jeśli do osiągnięcia przepisanej dawki konieczne jest podanie trzeciej lamelki, należy ją umieścić na wewnętrznej stronie prawego lub lewego policzka po rozpuszczeniu dwóch pierwszych lamelek.

W celu podania podjęzykowego należy położyć jedną lamelkę pod językiem. Jeśli do osiągnięcia przepisanej dawki konieczne jest podanie dodatkowej lamelki, należy umieścić pod językiem dodatkową lamelkę po drugiej stronie. Lamelkę należy trzymać pod językiem aż do całkowitego rozpuszczenia. Jeśli do osiągnięcia przepisanej dawki konieczne jest podanie trzeciej lamelki, należy ją umieścić pod językiem po rozpuszczeniu dwóch pierwszych lamelek.

W celu uzyskania dawki dobowej można łączyć kilka lamelek produktu leczniczego Suboxone o różnej mocy. Można przyjmować całą dawkę jednorazowo lub dzielić na dwie porcje. Drugą porcję należy umieścić podjęzykowo i (lub) podpoliczkowo bezpośrednio po rozpuszczeniu pierwszej porcji.

Jednocześnie nie wolno podawać więcej niż dwie lamelki. Należy się upewnić, że lamelki się na siebie nie nakładają.

Lamelki nie należy przełamywać ani dzielić na mniejsze dawki.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Ciężka niewydolność oddechowa
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby
- Ostra choroba alkoholowa lub *delirium tremens*
- Jednoczesne stosowanie antagonistów receptorów opioidowych (naltrekson, nalmefen) w leczeniu uzależnienia od alkoholu lub opioidów

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Niewłaściwe stosowanie, nadużywanie i stosowanie niezgodne z przeznaczeniem

Buprenorfina może być niewłaściwie stosowana lub nadużywana podobnie jak inne opioidy, legalne lub nielegalne. Zagrożenia związane z niewłaściwym stosowaniem i nadużywaniem obejmują między innymi przedawkowanie, rozprzestrzenianie się krwiopochodnych lub miejscowych i ogólnoustrojowych zakażeń wirusowych, zahamowanie czynności oddechowej i uszkodzenie wątroby. Niewłaściwe stosowanie buprenorfiny przez osoby inne niż pacjent, któremu ją przepisano, stwarza ryzyko wystąpienia uzależnienia u nowych osób stosujących buprenorfinę jako podstawowy narkotyk. Może do tego dojść, jeżeli produkt leczniczy jest dystrybuowany w celu nielegalnego użycia bezpośrednio przez pacjenta lub jeżeli nie jest odpowiednio zabezpieczony przed kradzieżą.

Nieoptymalne leczenie z zastosowaniem skojarzenia buprenorfiny i naloksonu może powodować niewłaściwe realizowanie zaleceń dotyczących przyjmowania produktu leczniczego przez pacjenta, prowadząc do przedawkowania lub przerwania leczenia. Pacjent otrzymujący niewystarczającą dawkę skojarzenia buprenorfiny i naloksonu może reagować na niekontrolowane objawy zespołu abstynencyjnego, przyjmując na własną rękę opioidy, alkohol lub innego rodzaju substancje o działaniu uspokajającym bądź nasennym, takie jak benzodiazepiny.

W celu zminimalizowania ryzyka niewłaściwego stosowania, nadużywania i stosowania niezgodnego z przeznaczeniem należy podejmować odpowiednie środki ostrożności przy przepisywaniu i wydawaniu buprenorfiny, takie jak unikanie przepisywania większej liczby dawek w początkowym okresie leczenia, a także przyjmowanie pacjentów na wizyty kontrolne połączone z monitorowaniem klinicznym dostosowanym do potrzeb pacjenta.

Połączenie buprenorfiny z naloksonem w produkcie leczniczym Suboxone ma na celu zniechęcenie do niewłaściwego stosowania i nadużywania buprenorfiny. Przewiduje się, że niewłaściwe stosowanie dożylnie lub donosowo produktu leczniczego Suboxone jest mniej prawdopodobne niż samej buprenorfiny, gdyż nalokson zawarty w tym produkcie leczniczym może prowadzić do wystąpienia objawów abstynencyjnych u osób uzależnionych od heroiny, metadonu lub innych agonistów receptorów opioidowych.

Zaburzenia oddychania związane ze snem
Opioidy mogą powodować zaburzenia oddychania związane ze snem, w tym centralny bezdech senny (CBS) i hipoksemię związaną ze snem. Stosowanie opioidów zwiększa ryzyko wystąpienia CBS w sposób zależny od dawki. U pacjentów, u których występuje CBS, należy rozważyć zmniejszenie całkowitej dawki opioidów.

Zahamowanie czynności oddechowej

Odnotowano szereg przypadków zgonu z powodu zahamowania czynności oddechowej, zwłaszcza gdy buprenorfinę stosowano w połączeniu z benzodiazepinami (patrz punkt 4.5) lub gdy stosowano ją niezgodnie z zaleceniami. Odnotowano również przypadki zgonu związane z jednoczesnym podawaniem buprenorfiny i innych środków tłumiących, takich jak alkohol lub inne opioidy. Jeśli

buprenorfina jest podawana nieuzależnionym od opioidów osobom o niskiej tolerancji na działanie opioidów, może dojść do potencjalnie śmiertelnego w skutkach zahamowania czynności oddechowej.

Produkt leczniczy należy stosować ostrożnie u pacjentów z astmą lub niewydolnością oddechową (np. przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, sercem płucnym, zmniejszoną rezerwą oddechową, niedotlenieniem, hiperkapnią, wcześniejszym zahamowaniem czynności oddechowej lub kifoskoliozą [skrzywieniem kręgosłupa mogącym prowadzić do duszności]).

Skojarzenie buprenorfiny i naloksonu może powodować ciężkie, potencjalnie śmiertelne w skutkach zahamowanie czynności oddechowej u dzieci i osób nieuzależnionych, które przypadkowo lub celowo spożyją ten produkt. Należy ostrzec pacjentów, by przechowywali saszetkę w bezpiecznym miejscu niedostępnym dla dzieci i innych domowników, nigdy nie otwierali jej z wyprzedzeniem i nie stosowali tego produktu leczniczego w obecności dzieci. W razie przypadkowego spożycie lub podejrzewania spożycia należy natychmiast skontaktować się z pogotowiem ratunkowym.

Zahamowanie czynności ośrodkowego układu nerwowego

Skojarzenie buprenorfiny i naloksonu może powodować senność, zwłaszcza gdy jest przyjmowane razem z alkoholem lub lekami tłumiącymi ośrodkowy układ nerwowy (OUN) (takimi jak benzodiazepiny, trankwilizatory, leki uspokajające lub nasenne; patrz punkty 4.5 i 4.7).

Ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem uspokajających produktów leczniczych, takich jak benzodiazepiny lub podobne produkty lecznicze

Jednoczesne stosowanie skojarzenia buprenorfiny i naloksonu z uspokajającymi produktami leczniczymi, takimi jak benzodiazepiny lub podobne produkty lecznicze, może prowadzić do sedacji, zahamowania czynności oddechowej, śpiączki i zgonu. Ze względu na te zagrożenia jednoczesne przepisywanie produktu leczniczego z tymi uspokajającymi produktami leczniczymi powinno ograniczać się do pacjentów, u których nie są dostępne alternatywne opcje leczenia. Jeśli podejmie się decyzję o jednoczesnym przepisaniu skojarzenia buprenorfiny i naloksonu oraz uspokajających produktów leczniczych, należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę leków uspokajających, a czas trwania leczenia powinien być możliwie najkrótszy. Należy ściśle monitorować pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych zahamowania czynności oddechowej i sedacji. W związku z tym zdecydowanie zaleca się informowanie pacjentów i ich opiekunów o tych objawach (patrz punkt 4.5).

Zespół serotoninowy

Jednoczesne podawanie leku Suboxone i innych leków serotoninergicznych, takich jak inhibitory MAO, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) lub trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, może prowadzić do zespołu serotoninowego, choroby mogącej zagrażać życiu (patrz punkt 4.5).
Jeśli jednoczesne przyjmowanie innych leków serotoninergicznych jest klinicznie uzasadnione, zaleca się uważną obserwację pacjenta, zwłaszcza w początkowej fazie leczenia i podczas zwiększania dawki.
Objawy zespołu serotoninowego mogą obejmować zmiany stanu psychicznego, niestabilność autonomiczną, zaburzenia nerwowo-mięśniowe lub objawy dotyczące układu pokarmowego.
Jeśli podejrzewa się występowanie zespołu serotoninowego, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia, w zależności od nasilenia objawów.

Uzależnienie

Buprenorfina jest częściowym agonistą receptora opioidowego μ (mi) i jej przewlekłe podawanie prowadzi do uzależnienia typu opioidowego. Badania na zwierzętach, jak i doświadczenie kliniczne wskazują, że buprenorfina może wywoływać uzależnienie, ale słabsze niż pełny agonista, np. morfina.

Nagłe przerwanie leczenia nie jest zalecane, może bowiem prowadzić do wystąpienia opóźnionego zespołu abstynencyjnego.

Zapalenie wątroby i zaburzenia czynności wątroby

U osób uzależnionych od opioidów odnotowano przypadki ostrego uszkodzenia wątroby, zarówno w badaniach klinicznych, jak i w raportach o działaniach niepożądanych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Zakres nieprawidłowości obejmuje przemijające, bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, przypadki niewydolności wątroby, martwicy wątroby, zespołu wątrobowo-nerkowego, encefalopatii wątrobowej i zgon. W wielu przypadkach czynnikiem wywołującym lub przyczyniającym się mogły być wcześniej istniejące defekty mitochondrialne (wada genetyczna, zaburzenia aktywności enzymów wątrobowych, zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C, nadużywanie alkoholu, anoreksja, równoczesne stosowanie innych, potencjalnie hepatotoksycznych produktów leczniczych) i dalsze stosowanie narkotyków dożylnych. Te podstawowe czynniki muszą być brane pod uwagę przed zaleceniem skojarzenia buprenorfiny i naloksonu oraz w czasie leczenia. W razie podejrzewania zaburzenia czynności wątroby konieczna jest dalsza ocena biologiczna i etiologiczna. Zależnie od wyników można ostrożnie zaprzestać podawania produktu leczniczego, aby zapobiec objawom abstynencyjnym i powrotowi do nielegalnego stosowania narkotyków. Jeżeli leczenie jest kontynuowane, należy ściśle monitorować czynność wątroby.

Występowanie opioidowego zespołu abstynencyjnego

Rozpoczynając leczenie skojarzeniem buprenorfiny i naloksonu, lekarz musi pamiętać o częściowym agonizmie buprenorfiny i możliwości wywołania przez nią objawów abstynencyjnych u pacjentów uzależnionych od opioidów, zwłaszcza gdy jest podawana wcześniej niż 6 godzin po ostatniej dawce heroiny lub innego krótko działającego opioidu bądź wcześniej niż 24 godziny po ostatniej dawce metadonu. Z uwagi na odnotowane objawy zespołu abstynencyjnego w okresie zastępowania buprenorfiny lub metadonu skojarzeniem buprenorfiny i naloksonu pacjentów należy monitorować. Aby uniknąć wywołania zespołu abstynencyjnego, podawanie skojarzenia buprenorfiny i naloksonu należy rozpocząć, gdy obiektywne objawy zespołu abstynencyjnego są wyraźne (patrz punkt 4.2).

Objawy abstynencyjne mogą też być związane z nieoptymalnym dawkowaniem.

Zaburzenia czynności wątroby

Wpływ zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę buprenorfiny i naloksonu oceniano w badaniu po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Zarówno buprenorfina, jak i nalokson są intensywnie metabolizowane w wątrobie i wykryto wyższe stężenia w osoczu obu związków u pacjentów z umiarkowanym i ciężkim zaburzeniem czynności wątroby w porównaniu z osobami zdrowymi. Pacjentów należy monitorować w celu wykrycia objawów opioidowego zespołu abstynencyjnego, toksyczności lub przedawkowania spowodowanego zwiększeniem stężenia naloksonu i (lub) buprenorfiny.

Przed rozpoczęciem leczenia zaleca się wykonanie testów określających czynność wątroby i badania w kierunku wirusowego zapalenia wątroby. Pacjenci z dodatnim wynikiem badania w kierunku wirusowego zapalenia wątroby, otrzymujący równocześnie inne produkty lecznicze (patrz punkt 4.5) i (lub) mający zaburzenia czynności wątroby są narażeni na większe ryzyko uszkodzenia wątroby. Zaleca się regularne monitorowanie czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

Skojarzenie buprenorfiny i naloksonu należy stosować ostrożnie u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3 i 5.2). U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby stosowanie skojarzenia buprenorfiny i naloksonu jest przeciwwskazane.

Zaburzenia czynności nerek

Wydalanie produktu z moczem może być wydłużone, ponieważ 30% podawanej dawki jest usuwane drogą nerkową. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek dochodzi do kumulacji metabolitów buprenorfiny. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas podawania leku pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Inhibitory CYP3A

Produkty lecznicze hamujące enzym CYP3A4 mogą powodować zwiększenie stężenia buprenorfiny. Konieczne może być zmniejszenie dawki skojarzenia buprenorfiny i naloksonu. W przypadku pacjentów już leczonych inhibitorami CYP3A4 należy starannie dobierać dawkę skojarzenia buprenorfiny i naloksonu, gdyż skuteczna może się u nich okazać mniejsza dawka (patrz punkt 4.5).

Efekty klasowe

U pacjentów ambulatoryjnych opioidy mogą powodować niedociśnienie ortostatyczne.

Podawanie opioidów może być przyczyną podwyższenia ciśnienia płynu mózgowo-rdzeniowego, co może prowadzić do napadów padaczkowych, należy zatem zachować ostrożność, podając opioidy pacjentom z urazami głowy, uszkodzeniami wewnątrzczaszkowymi oraz w innych przypadkach, w których ciśnienie płynu mózgowo-rdzeniowego może być podwyższone lub gdy w wywiadzie stwierdzono występowanie napadów drgawkowych.

Należy zachować ostrożność podczas podawania opioidów pacjentom z niedociśnieniem, przerostem gruczołu krokowego lub zwężeniem cewki moczowej.

Zwężenie źrenic spowodowane podawaniem opioidów, zmiany poziomu świadomości lub zmiany percepcji bólu jako objawy choroby mogą utrudniać ocenę stanu zdrowia pacjenta lub zaciemniać rozpoznanie albo przebieg kliniczny współwystępującej choroby.

Należy zachować ostrożność podczas podawania opioidów pacjentom z obrzękiem śluzowatym, niedoczynnością tarczycy lub niedoczynnością kory nadnerczy (np. chorobą Addisona).

Wykazano, że opioidy zwiększają ciśnienie wewnątrz przewodów żółciowych i u pacjentów z zaburzeniami dróg żółciowych powinny być stosowane ostrożnie.

Należy zachować ostrożność podczas podawania opioidów pacjentom w podeszłym wieku i osłabionym.

Biorąc pod uwagę doświadczenie wynikające ze stosowania morfiny, jednoczesne stosowanie z inhibitorami *monoaminooksydazy* (ang. *monoamine oxidase*, MAO) może spowodować nasilenie działania opioidów (patrz punkt 4.5).

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy zawiera maltitol ciekły. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy.
Produkt leczniczy zawiera żółcień pomarańczową (E110). Żółcień pomarańczowa może powodować reakcje alergiczne.
Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na lamelkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

Dzieci i młodzież

Stosowanie u młodzieży (w wieku od 15 do < 18 lat)
Ze względu na brak danych dotyczących młodzieży (w wieku od 15 do < 18 lat) pacjentów z tej grupy wiekowej należy uważniej monitorować w czasie leczenia.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Skojarzenia buprenorfiny i naloksonu nie należy przyjmować razem z następującymi środkami:

- Napoje alkoholowe lub produkty lecznicze zawierające alkohol, ponieważ alkohol zwiększa uspokajające działanie buprenorfiny (patrz punkt 4.7).

Skojarzenie buprenorfiny i naloksonu należy stosować ostrożnie w przypadku jednoczesnego podawania następujących produktów leczniczych:

- Leki uspokajające, takie jak benzodiazepiny lub podobne produkty lecznicze.
  Jednoczesne stosowanie opioidów z uspokajającymi produktami leczniczymi, takimi jak benzodiazepiny lub podobne produkty lecznicze, zwiększa ryzyko sedacji, zahamowania czynności oddechowej, śpiączki i zgonu ze względu na addycyjne działanie depresyjne na OUN. Dawka i czas trwania jednoczesnego stosowania uspokajających produktów leczniczych powinny być ograniczone (patrz punkt 4.4). Należy ostrzec pacjentów, że samodzielne stosowanie nieprzepisanych przez lekarza benzodiazepin podczas leczenia tym produktem leczniczym jest bardzo niebezpieczne. Jeżeli lekarz zalecił równoczesne przyjmowanie benzodiazepin z tym produktem leczniczym, należy postępować ściśle według wskazań lekarza (patrz punkt 4.4).

- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Suboxone z gabapentynoidami (gabapentyną i pregabaliną) może powodować depresję oddechową, niedociśnienie, głęboką sedację, śpiączkę lub zgon (patrz punkt 4.4).

- Inne środki tłumiące czynność ośrodkowego układu nerwowego, inne pochodne opioidowe (np. metadon, leki przeciwbólowe i przeciwkaszlowe), niektóre leki przeciwdepresyjne, działające uspokajająco leki z grupy antagonistów receptora H1, barbiturany, anksjolityki inne niż benzodiazepiny, neuroleptyki, klonidyna i podobne: skojarzenia te nasilają zahamowanie czynności ośrodkowego układu nerwowego. Obniżony stopień uwagi może powodować, że prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn będzie niebezpieczne.

- Dodatkowo może być utrudnione uzyskanie odpowiedniej analgezji podczas podawania pełnego agonisty receptorów opioidowych pacjentom otrzymujących skojarzenie buprenorfiny i naloksonu. Dlatego w przypadku stosowania pełnego agonisty istnieje możliwość przedawkowania, zwłaszcza przy próbach zahamowania działania częściowego agonisty buprenorfiny lub gdy stężenie buprenorfiny w osoczu zmniejsza się.

- Serotoninergiczne produkty lecznicze, takie jak inhibitory MAO, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) lub trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, ponieważ zwiększają one ryzyko zespołu serotoninowego, choroby mogącej zagrażać życiu (patrz punkt 4.4)

- Naltrekson i nalmefen są antagonistami receptorów opioidowych, które mogą blokować farmakologiczne działanie buprenorfiny. Przeciwwskazane jest ich równoczesne podawanie podczas leczenia skojarzeniem buprenorfiny i naloksonu ze względu na potencjalnie niebezpieczną interakcję, która może wywołać nagłe wystąpienie długotrwałych i intensywnych objawów opioidowego zespołu abstynencyjnego (patrz punkt 4.3).

- Inhibitory CYP3A4: badanie interakcji buprenorfiny z ketokonazolem (silny inhibitor CYP3A4) wykazało zwiększenie wartości parametrów C_{max} i AUC (pole pod krzywą, ang. *area under the curve*) buprenorfiny (odpowiednio o ok. 50% i 70%) oraz, w mniejszym stopniu, norbuprenorfiny. Pacjenci otrzymujący produkt leczniczy Suboxone muszą być ściśle

monitorowani i mogą wymagać zmniejszenia dawki, jeżeli produkt leczniczy jest podawany z silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. inhibitorami proteazy, takimi jak rytonawir, nelfinawir lub indynawir bądź azolowymi lekami przeciwgrzybicznymi, takimi jak ketokonazol lub itrakonazol, antybiotykami makrolidowymi).

- Induktory CYP3A4: równoczesne stosowanie induktorów CYP3A4 i buprenorfiny może doprowadzić do zmniejszenia stężenia buprenorfiny w osoczu, co może być przyczyną nieoptymalnego leczenia uzależnienia od opioidów za pomocą buprenorfiny. Zaleca się, aby otrzymujący skojarzenie buprenorfiny i naloksonu pacjenci, którym podaje się równocześnie induktory (np. fenobarbital, karbamazepina, fenytoina, ryfampicyna), byli dokładnie monitorowani. Może być konieczne stosowne zmodyfikowanie dawki buprenorfiny lub induktora CYP3A4.

- Biorąc pod uwagę doświadczenie wynikające ze stosowania morfiny, jednoczesne stosowanie z inhibitorami MAO może spowodować nasilenie działania opioidów.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania skojarzenia buprenorfiny i naloksonu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka jest nieznane.

Stosowana pod koniec ciąży buprenorfina może spowodować zahamowanie czynności oddechowej u noworodków nawet po krótkim okresie podawania. Długotrwałe podawanie buprenorfiny w ostatnim trymestrze ciąży może spowodować wystąpienie zespołu abstynencyjnego u noworodka. (np. hipertonię, drżenie u noworodków, pobudzenie u noworodków, drgawki kloniczne lub inne drgawki). Zespół ten zwykle występuje od kilku godzin do kilku dni po urodzeniu.

Z powodu długiego okresu półtrwania buprenorfiny należy rozważyć kilkudniowe monitorowanie nienarodzonego dziecka pod koniec ciąży, aby zapobiec ryzyku wystąpienia u noworodków zahamowania czynności oddechowej lub zespołu abstynencyjnego.

Ponadto stosowanie skojarzenia buprenorfiny i naloksonu w czasie ciąży powinien przeanalizować lekarz. Skojarzenie buprenorfiny i naloksonu należy stosować w okresie ciąży wyłącznie w przypadku, gdy potencjalne korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy nalokson przenika do mleka ludzkiego. Buprenorfina i jej metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Stwierdzono hamowanie laktacji przez buprenorfinę u szczurów. Dlatego podczas leczenia produktem Suboxone należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Badania na zwierzętach wykazały obniżenie płodności u samic przyjmujących duże dawki (ekspozycja ogólnoustrojowa > 2,4 razy ekspozycji u ludzi po maksymalnej zalecanej dawce 24 mg buprenorfiny, w oparciu o AUC; patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Skojarzenie buprenorfiny i naloksonu wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn u pacjentów uzależnionych od opioidów. Produkt leczniczy może powodować senność, zawroty głowy lub zaburzenia procesów myślowych, szczególnie na początku leczenia i w okresie dostosowania dawki. Przyjmowanie produktu

z alkoholem lub środkami tłumiącymi czynność ośrodkowego układu nerwowego może nasilić wymienione objawy (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Pacjentów należy ostrzec przed prowadzeniem pojazdów mechanicznych lub obsługiwaniem maszyn, ponieważ skojarzenie buprenorfiny i naloksonu może niekorzystnie wpływać na ich zdolność do wykonywania tych czynności.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi reakcjami niepożądanymi związanymi z leczeniem podczas podstawowych badań klinicznych były zaparcia i objawy zazwyczaj związane z odstawieniem narkotyku (tj. bezsenność, ból głowy, nudności, zwiększona potliwość i ból). Niektóre przypadki napadów drgawkowych, wymiotów, biegunki i podwyższonych wyników badań czynności wątroby były uznawane za ciężkie.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem w przypadku podjęzykowego lub podpoliczkowego podania skojarzenia buprenorfiny i naloksonu były odpowiednio niedoczulica jamy ustnej i przekrwienie błony śluzowej jamy ustnej. Pozostałymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem, które zgłoszono u więcej niż jednego pacjenta, były zaparcia, ból języka i wymioty.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Uwzględniono także działania niepożądane zgłaszane w ramach nadzoru po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Częstość występowania możliwych działań niepożądanych przedstawionych poniżej określono za pomocą następującej konwencji:
Bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1,000 do < 1/100), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1. Związane z leczeniem działania niepożądane, opisywane w badaniach klinicznych nad skojarzeniem buprenorfiny i naloksonu oraz zgłaszane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów	**Bardzo często**	**Często**	**Niezbyt często**	**Częstość nieznana**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Grypa, zakażenie, zapalenie gardła, nieżyt nosa	Zakażenie dróg moczowych, zakażenie pochwy	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Niedokrwistość, leukocytoza, leukopenia, limfadenopatia, trombocytopenia	
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość	Wstrząs anafilaktyczny
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Zmniejszony apetyt, hiperglikemia, hiperlipidemia,	

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Częstość nieznana
			hipoglikemia	
Zaburzenia psychiczne	Bezsenność	Lęk, depresja, obniżenie libido, nerwowość, zaburzenia myślenia	Niezwykłe sny, pobudzenie, apatia, depersonalizacja, uzależnienie od narkotyków, euforia, wrogość	Omamy
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Migrena, zawroty głowy, hipertonia, parestezja, senność	Amnezja, zaburzenia uwagi, hiperkineza, drgawki, zaburzenia mowy, drżenie	Encefalopatia wątrobowa, omdlenie
Zaburzenia oka		Niedowidzenie, zaburzenia łzawienia	Zapalenie spojówek, zwężenie źrenicy, niewyraźne widzenie	
Zaburzenia ucha i błędnika				Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
Zaburzenia serca			Dusznica bolesna, bradykardia, zawał mięśnia sercowego, kołatanie serca, tachykardia	
Zaburzenia naczyniowe		Nadciśnienie, rozszerzenie naczyń	Niedociśnienie	Niedociśnienie ortostatyczne
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Kaszel	Astma, duszność, ziewanie	Skurcz oskrzeli, zahamowanie czynności oddechowej
Zaburzenia żołądka i jelit	Zaparcia, nudności	Ból brzucha, biegunka, niestrawność, wzdęcia, przekrwienie błony śluzowej jamy ustnej, wymioty	Niedoczulica jamy ustnej, ból języka, owrzodzenie jamy ustnej, obrzęk ust, ból w jamie ustnej, parestezja jamy ustnej, przebarwienie języka	Zapalenie języka, zapalenie jamy ustnej, próchnica zębów
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Nieprawidłowa czynność wątroby		Wirusowe zapalenie wątroby, ostre zapalenie wątroby, żółtaczka,

Klasyfikacja układów i narządów	**Bardzo często**	**Często**	**Niezbyt często**	**Częstość nieznana**
				martwica wątroby, zespół wątrobowo-nerkowy
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Zwiększona potliwość	Świąd, wysypka, pokrzywka	Trądzik, łysienie, złuszczające zapalenie skóry, suchość skóry, guzki skórne	Obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból pleców, ból stawów, kurcze mięśni, ból mięśni	Zapalenie stawów	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Nieprawidłowości moczu	Albuminuria, trudności z oddawaniem moczu, krwiomocz, kamica nerkowa, zatrzymanie moczu	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Zaburzenia erekcji	Brak miesiączki, zaburzenia ejakulacji, krwotok miesiączkowy, krwawienie maciczne	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zespół abstynencyjny	Astenia, ból w klatce piersiowej, dreszcze, gorączka, złe samopoczucie, ból, obrzęk obwodowy	Hipotermia	Noworodkowy zespół abstynencyjny
Badania diagnostyczne		Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, zmniejszenie masy ciała	Wzrost stężenia kreatyniny we krwi	Zwiększenie aktywności aminotransferaz
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		Uraz	Udar cieplny, zatrucie	

Opis wybranych działań niepożądanych

W przypadkach niewłaściwego podania produktu leczniczego drogą dożylną niektóre działania niepożądane są przypisywane raczej faktowi niewłaściwego stosowania niż wywoływania ich przez sam produkt leczniczy. Do działań tych należą reakcje miejscowe, niekiedy septyczne (ropień, zapalenie tkanki łącznej). Ponadto zgłaszano potencjalnie ciężkie ostre zapalenie wątroby i inne zakażenia, takie jak zapalenie płuc czy zapalenie wsierdzia (patrz punkt 4.4).

U pacjentów ze znacznym uzależnieniem od narkotyków w początkowej fazie podawania buprenorfiny może wystąpić zespół abstynencyjny, podobny do zespołu abstynencyjnego związanego z naloksonem (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Zahamowanie czynności oddechowej wynikające z zahamowania czynności ośrodkowego układu nerwowego jest głównym objawem wymagającym interwencji w przypadku przedawkowania, ponieważ może ono prowadzić do zatrzymania oddechu i śmierci. Objawami przedawkowania mogą być również senność, niedowidzenie, zwężenie źrenic, niedociśnienie, nudności, wymioty i (lub) zaburzenia mowy.

Postępowanie

Należy zastosować ogólne środki wspomagające, w tym ścisłe monitorowanie stanu oddechowego i kardiologicznego pacjenta. Należy wdrożyć objawowe leczenie zahamowania czynności oddechowej i standardowe środki intensywnej opieki. Konieczne jest zapewnienie drożności dróg oddechowych i wspomaganej lub kontrolowanej wentylacji. Pacjenta należy przenieść w miejsce, w którym dostępne są pełne możliwości wykonania resuscytacji.

Jeżeli pacjent wymiotuje, należy podjąć odpowiednie działania, aby zapobiec zachłyśnięciu się wymiocinami.

Zaleca się zastosowanie antagonisty receptorów opioidowych (tzn. naloksonu), pomimo niewielkiego wpływu, jaki może on wywierać podczas odwracania objawów oddechowych wywołanych przez buprenorfinę w porównaniu z jego działaniem na środki będące pełnymi agonistami receptorów opioidowych.

W przypadku stosowania naloksonu podczas określania długości okresu leczenia i nadzoru medycznego potrzebnego do odwrócenia efektów przedawkowania należy wziąć pod uwagę długi czas działania buprenorfiny. Nalokson jest usuwany z organizmu szybciej niż buprenorfina, co może być przyczyną nawrotu wcześniej stłumionych objawów przedawkowania buprenorfiny, dlatego może być konieczne stosowanie infuzji ciągłej. Jeśli infuzja nie jest możliwa, może być wymagane wielokrotne podanie naloksonu. Szybkość infuzji dożylnej powinna być dostosowana do odpowiedzi pacjenta.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki stosowane w leczeniu chorób układu nerwowego, leki stosowane w leczeniu uzależnień, kod ATC: N07BC51.

Mechanizm działania

Buprenorfina jest częściowym agonistą/antagonistą receptorów opioidowych, wiążącym się z receptorami μ i κ (kappa) w mózgu. Jej aktywność w podtrzymującym leczeniu uzależnienia opioidowego jest przypisywana wolno odwracalnemu wiązaniu z receptorami μ, co w dłuższym czasie może zminimalizować potrzebę przyjmowania narkotyków przez uzależnionych pacjentów.

Podczas badań farmakologii klinicznej u osób uzależnionych od opioidów obserwowano pułapowe agonistyczne efekty opioidowe.

Nalokson jest antagonistą receptorów opioidowych μ. Nalokson podawany w zwykłych dawkach doustnie lub podjęzykowo pacjentom doświadczającym opioidowych objawów abstynencyjnych wykazuje niewielki lub zerowy efekt farmakologiczny, co wynika z jego prawie całkowitego metabolizmu pierwszego przejścia. Jednakże, w przypadku podawania dożylnego osobom uzależnionym od opioidów, obecność naloksonu w produkcie leczniczym Suboxone wywołuje wyraźne działanie antagonistyczne w stosunku do opioidów i opioidowy zespół abstynencyjny, zniechęcając w ten sposób do dożylnego nadużywania produktu.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Dane o skuteczności i bezpieczeństwie skojarzenia buprenorfiny i naloksonu pochodzą głównie z rocznego badania klinicznego, obejmującego 4-tygodniowe randomizowane, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby porównanie działania skojarzenia buprenorfiny i naloksonu, buprenorfiny oraz placebo, po którym następowało 48-tygodniowe badanie bezpieczeństwa stosowania skojarzenia buprenorfiny i naloksonu. W badaniu tym 326 osób uzależnionych od heroiny losowo przydzielono do grup otrzymujących skojarzenie buprenorfiny i naloksonu w dawce 16 mg na dobę, 16 mg buprenorfiny na dobę lub placebo. W przypadku uczestników przydzielonych w drodze randomizacji do jednej z grup aktywnego leczenia w dniu 1. podawano 8 mg buprenorfiny, a następnie w dniu 2. podawano 16 mg (dwie tabletki po 8 mg) buprenorfiny. W dniu 3. u osób przydzielonych w drodze randomizacji do grupy, która miała otrzymywać skojarzenie buprenorfiny i naloksonu, zmieniano leczenie na tabletkę złożoną. Uczestnicy przychodzili codziennie do przychodni (od poniedziałku do piątku) w celu otrzymania leku i dokonania oceny skuteczności. Na soboty i niedziele pacjenci otrzymywali odpowiednią ilość leku do domu. Głównym porównaniem w badaniu była ocena skuteczności buprenorfiny oraz skojarzenia buprenorfiny i naloksonu podawanych indywidualnie w stosunku do placebo. Odsetek próbek moczu pobieranych trzy razy w tygodniu, w których nie stwierdzono obecności opioidów innych niż stosowane w badaniu, był statystycznie większy zarówno w przypadku skojarzenia buprenorfiny i naloksonu względem placebo ($p < 0,0001$), jak i buprenorfiny względem placebo ($p < 0,0001$).

W podwójnie pozorowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych porównującym etanolowy roztwór buprenorfiny z aktywną kontrolą w postaci pełnego agonisty 162 osoby zostały przydzielone w drodze randomizacji do grup otrzymujących podjęzykowo etanolowy roztwór buprenorfiny w dawce 8 mg na dobę (dawka mniej więcej porównywalna z dawką 12 mg na dobę skojarzenia buprenorfiny i naloksonu) lub dwie względnie małe dawki aktywnej kontroli, z których jedna była wystarczająco mała, aby służyć za alternatywę dla placebo, podczas fazy wprowadzania leczenia trwającej od 3 do 10 dni, 16-tygodniowej fazy leczenia podtrzymującego i 7-tygodniowej fazy odtruwania. Dawkę podtrzymującą buprenorfiny osiągano w dniu 3.; dawki w grupie aktywnej kontroli dobierano bardziej stopniowo. Biorąc pod uwagę liczbę osób kontynuujących leczenie i odsetek ujemnych wyników badań próbek moczu pobieranych trzy razy w tygodniu w celu oznaczenia opioidów innych niż stosowane w badaniu, buprenorfina okazała się

skuteczniejsza od małej dawki kontroli w utrzymywaniu osób uzależnionych od heroiny w leczeniu i zmniejszaniu przez nich zużycia opioidów w czasie leczenia. Skuteczność buprenorfiny w dawce 8 mg na dobę była podobna do skuteczności umiarkowanej dawki kontroli aktywnej, jednakże równoważność nie została wykazana.

W wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu z grupą kontrolną 92 pacjentów otrzymało lamelkę Suboxone lub tabletki podjęzykowe Suboxone po 7-dniowym okresie przygotowawczym, w czasie którego stosowano tabletki podjęzykowe Suboxone. Potrzeba było średnio 4 minut do widocznego rozpuszczenia tabletek podjęzykowych i średnio 3 minut do rozpuszczenia lamelek podjęzykowych. W odniesieniu do możliwości usunięcia lamelek podanych podjęzykowo wykazano, że po 30 sekundach od podania pojedynczej lamelki żaden z uczestników badania nie był w stanie usunąć części ani całości lamelki. Gdy jednak podawano co najmniej dwie lamelki, uczestnikom łatwiej było usunąć część lub całość lamelki po 30 sekundach. Jednocześnie nie wolno podawać więcej niż dwie lamelki (patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Buprenorfina

Wchłanianie
Buprenorfina po podaniu doustnym podlega metabolizmowi pierwszego przejścia z N-dealkilacją i sprzęganiem z kwasem glukuronowym w jelicie cienkim i wątrobie. Dlatego podawanie tego produktu leczniczego drogą doustną jest niewłaściwe.

Stężenie buprenorfiny w osoczu zwiększało się ze wzrostem podjęzykowej dawki skojarzenia buprenorfiny i naloksonu. Obserwowano dużą zmienność międzyosobniczą w zakresie stężenia buprenorfiny w osoczu, lecz zmienność wewnątrzosobnicza była niska.

Tabela 2. Parametry farmakokinetyczne (średnia ± SD) buprenorfiny i naloksonu po podaniu podjęzykowym lamelki Suboxone

Parametr farmakokinetyczny	**Dawka lamelki Suboxone (mg)**			
	2 mg/0,5 mg	**4 mg/1 mg***	**8 mg/2 mg**	**12 mg/3 mg**
Buprenorfina				
C_{max} (ng/ml)	0,947 ± 0,374	1,40 ± 0,687	3,37 ± 1,80	4,55 ± 2,50
Mediana T_{max} (h), (min-maks.)	1,53 (0,75–4,0)	1,50 (0,5–3,0)	1,25 (0,75–4,0)	1,50 (0,5–3,0)
AUC_{inf} (ng·h/ml)	8,654 ± 2,854	13,71 ± 5,875	30,45 ± 13,03	42,06 ± 14,64
$t_{1/2}$ (h)	33,41 ± 13,01	24,30 ± 11,03	32,82 ± 9,81	34,66 ± 9,16
Norbuprenorfina				
C_{max} (ng/ml)	0,312 ± 0,140	0,617 ± 0,311	1,40 ± 1,08	2,37 ± 1,87
Mediana T_{max} (h), (min.-maks.)	1,38 (0,5–8,0)	1,25 (0,5–48,0)	1,25 (0,75–12,0)	1,25 (0,75–8,0)
AUC_{inf} (ng·h/ml)	14,52 ± 5,776	23,73 ± 10,60	54,91 ± 36,01	71,77 ± 29,38
$t_{1/2}$ (h)	56,09 ± 31,14	45,96 ± 40,13	41,96 ± 17,92	34,36 ± 7,92
Nalokson				
C_{max} (ng/ml)	0,054 ± 0,023	0,0698 ± 0,0378	0,193 ± 0,091	0,238 ± 0,144
Mediana T_{max} (h), (min.-maks.)	0,75 (0,5–2,0)	0,75 (0,5–1,5)	0,75 (0,5–1,25)	0,75 (0,50–1,25)
AUC_{inf} (ng·h/ml)	0,137 ± 0,043	0,204 ± 0,108	0,481 ± 0,201	0,653 ± 0,309
$t_{1/2}$ (h)	5,00 ± 5,52	3,91 ± 3,37	6,25 ± 3,14	11,91 ± 13,80

* Brak danych dotyczących lamelki o mocy 4 mg/1 mg; jej skład jest proporcjonalny do składu lamelki o mocy 2 mg/0,5 mg, a wielkość odpowiada wielkości 2 lamelek o mocy 2 mg/0,5 mg.

Tabela 3. Zmiany parametrów farmakokinetycznych lamelki Suboxone podawanej podjęzykowo lub podpoliczkowo w porównaniu z tabletką podjęzykową Suboxone

Dawka	Parametr farmakokinetyczny	**Zwiększenie stężenia buprenorfiny**			Parametr farmakokinetyczny	**Zwiększenie stężenia naloksonu**		
		Lamelka podana podjęzykowo w porównaniu z tabletką podjęzykową	Lamelka podana podpoliczkowo w porównaniu z tabletką podjęzykową	Lamelka podana podpoliczkowo w porównaniu z lamelką podaną podjęzykowo		Lamelka podana podjęzykowo w porównaniu z tabletką podjęzykową	Lamelka podana podpoliczkowo w porównaniu z tabletką podjęzykową	Lamelka podana podpoliczkowo w porównaniu z lamelką podaną podjęzykowo
1 × 2 mg/0,5 mg	C_{max}	22%	25%	-	C_{max}	-	-	-
	$AUC_{0\text{-last}}$	-	19%	-	$AUC_{0\text{-last}}$	-	-	-
2 × 2 mg/0,5 mg	C_{max}	-	21%	21%	C_{max}	-	17%	21%
	$AUC_{0\text{-last}}$	-	23%	16%	$AUC_{0\text{-last}}$	-	22%	24%
1 × 8 mg/2 mg	C_{max}	28%	34%	-	C_{max}	41%	54%	-
	$AUC_{0\text{-last}}$	20%	25%	-	$AUC_{0\text{-last}}$	30%	43%	-
1 × 12 mg/3 mg	C_{max}	37%	47%	-	C_{max}	57%	72%	9%
	$AUC_{0\text{-last}}$	21%	29%	-	$AUC_{0\text{-last}}$	45%	57%	-
1 × 8 mg/2 mg plus 2 × 2 mg/0,5 mg	C_{max}	-	27%	13%	C_{max}	17%	38%	19%
	$AUC_{0\text{-last}}$	-	23%	-	$AUC_{0\text{-last}}$	-	30%	19%

Uwaga 1: Znak „–” oznacza brak zmiany, gdy 90-procentowe przedziały ufności dla parametrów $AUC_{0\text{-last}}$ i C_{max} zawierają się w zakresie od 80% do 125% wartości granicznych.
Uwaga 2: Brak danych dotyczących lamelki o mocy 4 mg/1 mg; jej skład jest proporcjonalny do składu lamelki o mocy 2 mg/0,5 mg, a wielkość odpowiada wielkości 2 lamelek o mocy 2 mg/0,5 mg.

Dystrybucja
Po wchłonięciu buprenorfiny następuje faza szybkiej dystrybucji (okres półtrwania w fazie dystrybucji od 2 do 5 godzin).

Buprenorfina jest silnie lipofilna, przez co szybko przenika przez barierę krew-mózg.
Buprenorfina wiąże się z białkami w około 96%, głównie z alfa- i beta-globulinami.

Metabolizm
Buprenorfina jest metabolizowana głównie na drodze N-dealkilacji przez mikrosomalny cytochrom CYP3A4 w wątrobie. Cząsteczka macierzysta i główny dealkilowany metabolit, norbuprenorfina, ulegają następnie glukuronidacji. Norbuprenorfina wiąże się z receptorami opioidowymi w warunkach *in vitro*. Nie wiadomo jednak, czy norbuprenorfina przyczynia się do ogólnego działania skojarzenia buprenorfiny i naloksonu.

Eliminacja
Eliminacja buprenorfiny ma charakter dwu- lub trójwykładniczy, a średni okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji z osocza podano w tabeli 2.
Buprenorfina jest wydalana z kałem (w ok. 70%), poprzez wydalanie z żółcią sprzęgniętych z kwasem glukuronowym metabolitów, reszta (ok. 30%) jest wydalana z moczem.

Liniowość lub nieliniowość
Wartości obu C_{max} i AUC zwiększały się liniowo wraz ze wzrostem dawki (w zakresie 4–16 mg), chociaż zwiększenie to nie było wprost proporcjonalne do dawki.

Nalokson

Wchłanianie
Średnie maksymalne stężenie naloksonu w osoczu było zbyt niskie, aby ocenić proporcjonalność względem dawki, a u siedmiu z ośmiu badanych uczestników ze stężeniem naloksonu w osoczu powyżej granicy oznaczalności (0,05 ng/ml) nie wykryto naloksonu po upływie 2 godzin od podania dawki.
Nie wykryto, by nalokson wpływał na farmakokinetykę buprenorfiny i zarówno tabletki podjęzykowe z buprenorfiną, jak i lamelka podjęzykowa ze skojarzeniem buprenorfiny i naloksonu skutkują podobnym stężeniem buprenorfiny w osoczu.

Dystrybucja
Nalokson wiąże się z białkami w około 45%, głównie z albuminami.

Metabolizm
Nalokson jest metabolizowany w wątrobie, głównie przez sprzęganie z kwasem glukuronowym, i wydalany z moczem.
Nalokson ulega bezpośredniej glukuronidacji do 3-glukuronidu naloksonu, a także N-dealkilacji i redukcji grupy karbonylowej w pozycji 6.

Eliminacja
Nalokson jest wydalany z moczem, a jego średni okres półtrwania w fazie eliminacji z osocza mieści się w zakresie od 2 do 12 godzin.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku
Nie są dostępne dane farmakokinetyczne dotyczące pacjentów w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek
Eliminacja drogą nerkową odgrywa stosunkowo małą rolę (ok. 30%) w ogólnym klirensie skojarzenia buprenorfiny i naloksonu. Nie ma potrzeby zmiany dawkowania ze względu na czynność nerek, ale zaleca się ostrożność podczas podawania produktu osobom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności wątroby
Wpływ zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę buprenorfiny oceniano w badaniu po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Tabela 4 zawiera zestawienie wyników badania klinicznego, w którym ekspozycję na buprenorfinę i nalokson ustalano po podaniu tabletek podjęzykowych skojarzenia buprenorfiny i naloksonu 2,0/0,5 mg u osób zdrowych oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby różnego stopnia.

Tabela 4. Wpływ zaburzeń czynności wątroby na parametry farmakokinetyczne buprenorfiny i naloksonu po podaniu produktu leczniczego Suboxone (zmiana w stosunku do osób zdrowych)

Parametr farmakokinetyczny	**Łagodne zaburzenia czynności wątroby (klasa A wg skali Childa-Pugha) (n = 9)**	**Umiarkowane zaburzenia czynności wątroby (klasa B wg skali Childa-Pugha) (n = 8)**	**Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasa C wg skali Childa-Pugha) (n = 8)**
Buprenorfina			
C_{max}	1,2-krotne zwiększenie	1,1-krotne zwiększenie	1,7-krotne zwiększenie
AUC_{last}	Podobne do grupy kontrolnej	1,6-krotne zwiększenie	2,8-krotne zwiększenie
Nalokson			
C_{max}	Podobne do grupy kontrolnej	2,7-krotne zwiększenie	11,3-krotne zwiększenie
AUC_{last}	0,2-krotne zwiększenie	3,2-krotne zwiększenie	14,0-krotne zwiększenie

Ogólnie rzecz biorąc, stężenie buprenorfiny w osoczu wzrosło około 3-krotnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, podczas gdy stężenie naloksonu w osoczu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby wzrosło 14-krotnie.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Skojarzenie buprenorfiny i naloksonu badano u zwierząt w badaniach toksyczności dawki jednorazowej (toksyczność ostra) i dawek wielokrotnych (do 90 dni u szczurów). Nie stwierdzono synergistycznego działania toksycznego. Występujące działania niepożądane były związane z farmakologicznie znaną aktywnością agonistyczną i (lub) antagonistyczną wobec receptorów opioidowych.

Mieszanina chlorowodorku buprenorfiny i chlorowodorku naloksonu (proporcja 4:1) nie wykazywała działania mutagennego w teście mutacji bakteryjnych (test Amesa) i nie działała klastogennie w cytogenetycznym teście *in vitro* na ludzkich limfocytach ani w dożylnym teście mikrojądrowym u szczurów.

Badania wpływu na reprodukcję po doustnym podawaniu buprenorfiny i naloksonu (w proporcji 1:1) wykazały, że działanie embrioletalne występowało u szczurów w przypadku wszystkich dawek powodujących toksyczność dla matek. Najmniejsza badana dawka odpowiadała 1-krotności ekspozycji w przypadku buprenorfiny i 5-krotności ekspozycji w przypadku naloksonu, po podaniu maksymalnej dawki terapeutycznej u człowieka, przeliczonej na mg/m^2 pc. U królików nie obserwowano toksyczności rozwojowej przy dawkach toksycznych dla matek. Ponadto ani u szczurów, ani u królików nie obserwowano działania teratogennego. Nie wykonano badań okołourodzeniowych i pourodzeniowych dla skojarzenia buprenorfiny i naloksonu, jednak doustne podawanie dużych dawek buprenorfiny samicom w czasie ciąży i laktacji powodowało trudności z porodem (być może w wyniku uspokajającego działania buprenorfiny), wysoką śmiertelność noworodków i nieznaczne opóźnienie rozwoju pewnych funkcji neurologicznych (odruch prostowania się na powierzchni oraz odruch wzdrygnięcia) u noworodków szczurów.

Podawanie szczurom skojarzenia buprenorfiny i naloksonu w diecie w dawce 500 ppm lub większej powodowało obniżenie płodności, wykazane zmniejszeniem częstości zachodzenia samic w ciążę. Dawka pokarmowa 100 ppm (szacowana ekspozycja równa w przybliżeniu 2,4-krotności ekspozycji po podaniu buprenorfiny w dawce 24 mg w skojarzeniu buprenorfiny i naloksonu u człowieka, w oparciu o AUC; stężenie naloksonu w osoczu szczurów było poniżej limitu wykrywalności) nie miała niekorzystnego wpływu na płodność samic.

Badanie rakotwórczości skojarzenia buprenorfiny i naloksonu wykonano u szczurów, podając im dawki 7, 30 i 120 mg/kg mc./dobę. Szacowana wielokrotność ekspozycji była od 3 do 75 razy większa, biorąc pod uwagę dobową dawkę podjęzykową dla człowieka, wynoszącą 16 mg w przeliczeniu na mg/m^2 pc. We wszystkich grupach dawkowania obserwowano statystycznie istotne zwiększenie częstości występowania łagodnych gruczolaków jąder z komórek śródmiąższowych (Leydiga).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Makrogol
Maltitol ciekły
Naturalny aromat limonkowy
Hypromeloza
Kwas cytrynowy
Acesulfam potasowy
Sodu cytrynian
Żółcień pomarańczowa (E110)

Tusz drukarski
Glikol propylenowy (E1520)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Lamelki są pakowane w osobne saszetki zabezpieczone przed dostępem dzieci zawierające cztery złożone, zgrzane na brzegach warstwy z tereftalanu polietylenu (ang. *polyethylene terephthalate*, PET), polietylenu o niskiej gęstości (ang. *low density polyethylene*, LDPE), folii aluminiowej i polietylenu o niskiej gęstości (LDPE).

Wielkości opakowań: 7 × 1, 14 × 1 i 28 × 1 lamelka podjęzykowa.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublin 2
D02 DK44
Irlandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Suboxone 2 mg/0,5 mg lamelka podjęzykowa
EU/1/06/359/007 7 × 1 lamelka podjęzykowa
EU/1/06/359/008 14 × 1 lamelka podjęzykowa
EU/1/06/359/009 28 × 1 lamelka podjęzykowa

Suboxone 4 mg/1 mg lamelka podjęzykowa
EU/1/06/359/010 7 × 1 lamelka podjęzykowa
EU/1/06/359/011 14 × 1 lamelka podjęzykowa
EU/1/06/359/012 28 × 1 lamelka podjęzykowa

Suboxone 8 mg/2 mg lamelka podjęzykowa
EU/1/06/359/013 7 × 1 lamelka podjęzykowa
EU/1/06/359/014 14 × 1 lamelka podjęzykowa
EU/1/06/359/015 28 × 1 lamelka podjęzykowa

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 września 2006
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 września 2011

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

ANEKS II

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublin 2
D02 DK44
Irlandia

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania, zawierający środki określone w odrębnych przepisach (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE 7 i 28 TABLETEK O MOCY 2 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Suboxone 2 mg/0,5 mg tabletki podjęzykowe
buprenorfina/nalokson

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka podjęzykowa zawiera 2 mg buprenorfiny (w postaci chlorowodorku) i 0,5 mg naloksonu (w postaci chlorowodorku dwuwodnego).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę jednowodną.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

7 tabletek podjęzykowych
28 tabletek podjęzykowych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do stosowania podjęzykowego
Nie połykać.
Trzymać tabletkę pod językiem, aż do rozpuszczenia.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM I DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublin 2
D02 DK44
Irlandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/359/001 7 tabletek podjęzykowych 2 mg
EU/1/06/359/002 28 tabletek podjęzykowych 2 mg

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Suboxone 2 mg/0,5 mg tabletki podjęzykowe

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

OPAKOWANIE 7 i 28 TABLETEK O MOCY 2 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Suboxone 2 mg/0,5 mg tabletki podjęzykowe
buprenorfina/nalokson

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Indivior Europe Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE 7 i 28 TABLETEK O MOCY 8 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Suboxone 8 mg/2 mg tabletki podjęzykowe
buprenorfina/nalokson

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka podjęzykowa zawiera 8 mg buprenorfiny (w postaci chlorowodorku) i 2 mg naloksonu (w postaci chlorowodorku dwuwodnego).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę jednowodną.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

7 tabletek podjęzykowych
28 tabletek podjęzykowych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do stosowania podjęzykowego
Nie połykać.
Trzymać tabletkę pod językiem, aż do rozpuszczenia.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublin 2
D02 DK44
Irlandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/359/003 7 tabletek podjęzykowych 8 mg
EU/1/06/359/004 28 tabletek podjęzykowych 8 mg

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Suboxone 8 mg/2 mg tabletki podjęzykowe

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

OPAKOWANIE 7 i 28 TABLETEK O MOCY 8 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Suboxone 8 mg/2 mg tabletki podjęzykowe
buprenorfina/nalokson

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Indivior Europe Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE 7 i 28 TABLETEK O MOCY 16 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Suboxone 16 mg/4 mg tabletki podjęzykowe
buprenorfina/nalokson

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka podjęzykowa zawiera 16 mg buprenorfiny w postaci chlorowodorku buprenorfiny i 4 mg naloksonu w postaci dwuwodnego chlorowodorku naloksonu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę jednowodną.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

7 tabletek podjęzykowych
28 tabletek podjęzykowych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do stosowania podjęzykowego
Nie połykać.
Trzymać tabletkę pod językiem, aż do rozpuszczenia.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublin 2
D02 DK44
Irlandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/359/005 7 tabletek podjęzykowych 16 mg
EU/1/06/359/006 28 tabletek podjęzykowych 16 mg

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Suboxone 16 mg/4 mg tabletki podjęzykowe

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

OPAKOWANIE 7 i 28 TABLETEK O MOCY 16 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Suboxone 16 mg/4 mg tabletki podjęzykowe
buprenorfina/nalokson

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Indivior Europe Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Suboxone 2 mg/0,5 mg lamelka podjęzykowa
buprenorfina/nalokson

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda lamelka zawiera 2 mg buprenorfiny (w postaci chlorowodorku) i 0,5 mg naloksonu (w postaci chlorowodorku dwuwodnego).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera maltitol ciekły i żółcień pomarańczową (E110)
Więcej informacji podano w ulotce

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Lamelka podjęzykowa

7 × 1 lamelka podjęzykowa
14 × 1 lamelka podjęzykowa
28 × 1 lamelka podjęzykowa

5. SPOSÓB I DROGI PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Tylko do podania podjęzykowego i (lub) podania podpoliczkowego.
Leku nie należy połykać ani rozgryzać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublin 2
D02 DK44
Irlandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Suboxone 2 mg/0,5 mg lamelka podjęzykowa

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

SASZETKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Suboxone 2 mg/0,5 mg lamelka podjęzykowa
buprenorphinum/naloxonum
buprenorfina/nalokson

2. SPOSÓB PODAWANIA

podanie podjęzykowe i (lub) podanie podpoliczkowe

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

1 lamelka podjęzykowa

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Suboxone 4 mg/1 mg lamelka podjęzykowa
buprenorfina/nalokson

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda lamelka zawiera 4 mg buprenorfiny (w postaci chlorowodorku) i 1 mg naloksonu (w postaci chlorowodorku dwuwodnego).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera maltitol ciekły i żółcień pomarańczową (E110)
Więcej informacji podano w ulotce

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Lamelka podjęzykowa

7 × 1 lamelka podjęzykowa
14 × 1 lamelka podjęzykowa
28 × 1 lamelka podjęzykowa

5. SPOSÓB I DROGI PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Tylko do podania podjęzykowego i (lub) podania podpoliczkowego.
Leku nie należy połykać ani rozgryzać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublin 2
D02 DK44
Irlandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Suboxone 4 mg/1 mg lamelka podjęzykowa

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

SASZETKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Suboxone 4 mg/1 mg lamelka podjęzykowa
buprenorphinum/naloxonum
buprenorfina/nalokson

2. SPOSÓB PODAWANIA

podanie podjęzykowe i (lub) podanie podpoliczkowe

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

1 lamelka podjęzykowa

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Suboxone 8 mg/2 mg lamelka podjęzykowa
buprenorfina/nalokson

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda lamelka zawiera 8 mg buprenorfiny (w postaci chlorowodorku) i 2 mg naloksonu (w postaci chlorowodorku dwuwodnego).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera maltitol ciekły i żółcień pomarańczową (E110)
Więcej informacji podano w ulotce

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Lamelka podjęzykowa

7 × 1 lamelka podjęzykowa
14 × 1 lamelka podjęzykowa
28 × 1 lamelka podjęzykowa

5. SPOSÓB I DROGI PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Tylko do podania podjęzykowego i (lub) podania podpoliczkowego.
Leku nie należy połykać ani rozgryzać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublin 2
D02 DK44
Irlandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Suboxone 8 mg/2 mg lamelka podjęzykowa

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

SASZETKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Suboxone 8 mg/2 mg lamelka podjęzykowa
buprenorphinum/naloxonum
buprenorfina/nalokson

2. SPOSÓB PODAWANIA

podanie podjęzykowe i (lub) podanie podpoliczkowe

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

1 lamelka podjęzykowa

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Suboxone 12 mg/3 mg lamelka podjęzykowa
buprenorfina/nalokson

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda lamelka zawiera 12 mg buprenorfiny (w postaci chlorowodorku) i 3 mg naloksonu (w postaci chlorowodorku dwuwodnego).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera maltitol ciekły i żółcień pomarańczową (E110)
Więcej informacji podano w ulotce

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Lamelka podjęzykowa

7 × 1 lamelka podjęzykowa
14 × 1 lamelka podjęzykowa
28 × 1 lamelka podjęzykowa

5. SPOSÓB I DROGI PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Tylko do podania podjęzykowego i (lub) podania podpoliczkowego.
Leku nie należy połykać ani rozgryzać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublin 2
D02 DK44
Irlandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Suboxone 12 mg/3 mg lamelka podjęzykowa

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

SASZETKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Suboxone 12 mg/3 mg lamelka podjęzykowa
buprenorphinum/naloxonum
buprenorfina/nalokson

2. SPOSÓB PODAWANIA

podanie podjęzykowe i (lub) podanie podpoliczkowe

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

1 lamelka podjęzykowa

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Suboxone 2 mg/0,5 mg tabletki podjęzykowe
Suboxone 8 mg/2 mg tabletki podjęzykowe
Suboxone 16 mg/4 mg tabletki podjęzykowe

buprenorfina/nalokson

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Suboxone i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Suboxone
3. Jak przyjmować lek Suboxone
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Suboxone
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Suboxone i w jakim celu się go stosuje

Lek Suboxone stosuje się w leczeniu uzależnień od narkotyków opioidowych, takich jak heroina lub morfina u osób uzależnionych od narkotyków, które wyraziły zgodę na leczenie.

Lek Suboxone jest stosowany **u dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 15 lat**, którzy korzystają również z leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Suboxone

Kiedy nie przyjmować leku Suboxone:
- jeśli pacjent ma **uczulenie** na **buprenorfinę**, **nalokson** lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli pacjent ma **ciężkie problemy z oddychaniem**;
- jeśli pacjent ma **ciężkie problemy z wątrobą**;
- jeśli znajduje się w stanie upojenia alkoholowego lub występuje u niego drżenie, pocenie się, lęk, dezorientacja (splątanie) lub omamy spowodowane alkoholem;
- jeśli pacjent przyjmuje naltrekson lub nalmefen w leczeniu uzależnienia od alkoholu lub opioidów.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Suboxone należy omówić to z lekarzem w przypadku występowania:
- astmy lub innych problemów z oddychaniem;
- problemów z wątrobą, takich jak zapalenie wątroby;
- niskiego ciśnienia krwi;
- niedawnego urazu głowy lub choroby mózgu;

- zaburzeń układu moczowego (zwłaszcza w związku z powiększonym gruczołem krokowym u mężczyzn);
- jakichkolwiek chorób nerek;
- problemów z tarczycą
- zaburzeń kory nadnerczy (np. choroby Addisona);
- depresja lub inne choroby, które leczy się za pomocą leków przeciwdepresyjnych. Stosowanie tych leków jednocześnie z lekiem Suboxone może prowadzić do zespołu serotoninowego, choroby mogącej zagrażać życiu (patrz punkt „Lek Suboxone a inne leki").

Ważne informacje, o których należy pamiętać:

- W razie przypadkowego spożycia lub podejrzewania spożycia należy natychmiast skontaktować się z pogotowiem ratunkowym.

- **Dodatkowe monitorowanie**
  Pacjenci w wieku powyżej 65 lat mogą być dodatkowo monitorowani przez lekarza.

- **Niewłaściwe stosowanie i nadużywanie**
  Lek może być poszukiwany przez osoby nadużywające leków na receptę i należy go przechowywać w bezpiecznym miejscu, aby chronić go przed kradzieżą (patrz punkt 5). **Nie należy przekazywać leku innym osobom**. **Może spowodować ich śmierć lub zaszkodzić im w inny sposób.**

- **Problemy z oddychaniem**
  Pewna liczba osób zmarła z powodu niewydolności oddechowej (niezdolności do oddychania), powstałej na skutek niewłaściwego stosowania buprenorfiny lub przyjmowania jej w połączeniu z innymi środkami hamującymi czynność ośrodkowego układu nerwowego, takimi jako alkohol, benzodiazepiny (trankwilizatory) czy inne opioidy.

  Ten lek może powodować ciężkie, potencjalnie śmiertelne zahamowanie czynności oddechowej (zmniejszona zdolność oddychania) u dzieci i osób nieuzależnionych, które przypadkowo lub celowo przyjęły lek.

- **Zaburzenia oddychania związane ze snem**
  Lek Suboxone może powodować zaburzenia oddychania związane ze snem, takie jak bezdech senny (przerwy w oddychaniu podczas snu) i hipoksemię związaną ze snem (niski poziom tlenu we krwi). Objawy mogą obejmować przerwy w oddychaniu podczas snu, nocne przebudzenia z powodu duszności, trudności w utrzymaniu snu lub nadmierną senność w ciągu dnia. Jeśli pacjent lub inna osoba zauważy te objawy, należy skontaktować się z lekarzem. Lekarz może rozważyć zmniejszenie dawki.

- **Uzależnienie**
  Lek może spowodować uzależnienie.

- **Objawy abstynencyjne**
  Lek może wywołać opioidowy zespół abstynencyjny, jeśli przyjmie się go za szybko po zastosowaniu opioidów. Należy odczekać co najmniej 6 godzin po zastosowaniu krótko działającego opioidu (np. morfiny, heroiny) lub co najmniej 24 godziny po zastosowaniu długo działającego opioidu, takiego jak metadon.

  Lek może także wywoływać objawy abstynencyjne, jeśli nagle przerwie się jego stosowanie. Patrz punkt 3 dotyczący przerwania leczenia.

- **Uszkodzenie wątroby**
  Znane są przypadki uszkodzenia wątroby po przyjmowaniu leku Suboxone, zwłaszcza jeżeli był niewłaściwie stosowany. Może do tego dojść również w wyniku zakażeń wirusowych (np. przewlekłego zapalenia wątroby typu C), nadużywania alkoholu, anoreksji lub stosowania innych leków mogących spowodować uszkodzenie wątroby (patrz punkt 4). **Lekarz może**

monitorować stan wątroby, zlecając regularne wykonywanie badań krwi. W przypadku występowania jakichkolwiek problemów z wątrobą należy poinformować o nich lekarza przed rozpoczęciem stosowania leku Suboxone.

- **Ciśnienie krwi**
  Lek ten może powodować nagłe obniżenie ciśnienia krwi, wywołując u pacjenta zawroty głowy podczas zbyt szybkiego wstawania z pozycji siedzącej lub leżącej.

- **Rozpoznanie chorób niepowiązanych**
  Lek ten może maskować objawy bólowe, które mogłyby pomóc w rozpoznaniu pewnych chorób. Pacjent musi poinformować lekarza o przyjmowaniu tego leku.

Dzieci i młodzież
Nie wolno podawać tego leku **dzieciom w wieku poniżej 15 lat**. Pacjentów w wieku od 15 do 18 lat lekarz może dokładniej monitorować w czasie leczenia, ponieważ nie ma danych dotyczących tej grupy wiekowej.

Lek Suboxone a inne leki
Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Niektóre leki mogą nasilać działania niepożądane leku Suboxone, a działania te mogą mieć ciężkie nasilenie. W czasie przyjmowania leku Suboxone nie należy stosować innych leków bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem, a zwłaszcza następujących:

- **Benzodiazepiny** (stosowane w leczeniu stanów lękowych lub zaburzeń snu), takie jak diazepam, temazepam lub alprazolam. Jednoczesne stosowanie leku Suboxone z lekami uspokajającymi, takimi jak benzodiazepiny lub podobne leki, zwiększa ryzyko senności, trudności w oddychaniu (zahamowanie czynności oddechowej) oraz śpiączki i może zagrażać życiu. Z tego powodu jednoczesne stosowanie tych leków należy rozważać tylko wówczas, gdy nie są dostępne inne opcje leczenia. Jednak jeśli lekarz przepisze lek Suboxone razem z lekami uspokajającymi, powinien ograniczyć dawkę i czas trwania jednoczesnego stosowania leków uspokajających. Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych lekach uspokajających i dokładnie stosować się do zaleceń lekarza dotyczących dawek leków. Pomocne może być poinformowanie przyjaciół lub członków rodziny o podanych powyżej objawach. W przypadku wystąpienia tych objawów należy skontaktować się z lekarzem.

- Gabapentyna lub pregabalina stosowane w leczeniu padaczki lub bólu spowodowanego nieprawidłowościami nerwów (ból neuropatyczny).

- **Inne leki mogące powodować uczucie senności** stosowane do leczenia takich zaburzeń, jak stany lękowe, bezsenność, drgawki/napady drgawkowe, ból. Leki tego typu mogą obniżać uwagę oraz utrudniać prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn. Mogą także powodować bardzo ciężkie zaburzenie w postaci zahamowania czynności ośrodkowego układu nerwowego. Poniżej zamieszczono przykłady tego typu leków:

  - inne leki opioidowe, takie jak metadon, niektóre środki przeciwbólowe oraz środki przeciwkaszlowe;
  - antydepresanty (stosowane w leczeniu depresji), takie jak izokarboksazyd, fenelzyna, selegilina, tranylcypromina i walproinian mogą wzmacniać działanie omawianego leku;
  - działające uspokajająco leki z grupy antagonistów receptora H_1 (stosowane w leczeniu reakcji alergicznych), takie jak difenhydramina i chlorfenamina;
  - barbiturany (stosowane do usypiania lub uspokojenia), takie jak fenobarbital, sekobarbital;
  - trankwilizatory (stosowane do usypiania lub uspokojenia), takie jak wodzian chloralu.

- **Leki przeciwdepresyjne**, takie jak moklobemid, tranylcypromina, citalopram, escitalopram, fluoksetyna, fluwoksamina, paroksetyna, sertralina, duloksetyna, wenlafaksyna, amitryptylina, doksepina lub trimipramina. Leki te mogą wchodzić w interakcje z lekiem Suboxone i wywoływać objawy, takie jak mimowolne, rytmiczne skurcze mięśni, w tym mięśni warunkujących ruchy gałki ocznej, pobudzenie, omamy, śpiączka, nadmierna potliwość, drżenie, wzmożenie odruchów, zwiększone napięcie mięśniowe, temperatura ciała powyżej 38°C. Jeśli u pacjenta wystąpią takie objawy, należy skontaktować się z lekarzem.

- Klonidyna (stosowana w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi) może wydłużać działanie tego leku.
- Leki przeciwretrowirusowe (stosowane w leczeniu zakażenia wirusem HIV), takie jak rytonawir, nelfinawir i indynawir, mogą nasilać działanie tego leku.
- Niektóre leki przeciwgrzybicze (stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych), takie jak ketokonazol, itrakonazol, określone antybiotyki, mogą wydłużać działanie tego leku.
- Niektóre leki mogą osłabić działanie leku Suboxone. Należą do nich leki stosowane w leczeniu padaczki (takie jak karbamazepina i fenytoina) oraz leki stosowane w leczeniu gruźlicy (ryfampicyna).
- Naltrekson i nalmefen (leki stosowane w leczeniu uzależnień) mogą hamować działanie lecznicze leku Suboxone. Leki te nie powinny być stosowane w tym samym czasie co Suboxone, ponieważ może dojść do nagłego wystąpienia długotrwałych i intensywnych objawów abstynencyjnych.

Stosowanie leku Suboxone z jedzeniem, piciem i alkoholem
Podczas leczenia tym lekiem **nie wolno spożywać alkoholu**. Alkohol spożywany w czasie przyjmowania leku Suboxone może nasilać senność oraz zwiększać niebezpieczeństwo wystąpienia niewydolności oddechowej. Nie należy przełykać ani spożywać jedzenia ani picia, dopóki tabletka się całkowicie nie rozpuści.

Ciąża i karmienie piersią
Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku. Ryzyko stosowania leku Suboxone przez kobiety w ciąży nie jest znane. Lekarz prowadzący zdecyduje, czy należy kontynuować leczenie, stosując inne leki.

W czasie ciąży, szczególnie w późnych jej etapach, leki takie jak Suboxone mogą powodować wystąpienie u noworodka objawów abstynencyjnych, w tym problemów z oddychaniem. Objawy te mogą pojawić się po kilku dniach od urodzenia.

Podczas przyjmowania tego leku nie należy karmić piersią, ponieważ buprenorfina przenika do mleka ludzkiego.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Pacjentowi **nie wolno** prowadzić pojazdów, jeździć na rowerze, obsługiwać dowolnych narzędzi ani maszyn bądź wykonywać niebezpiecznych czynności, **zanim nie pozna swojej reakcji na ten lek**. Lek Suboxone może wywoływać senność, zawroty głowy lub zaburzać myślenie. Objawy te mogą występować częściej w pierwszych kilku tygodniach leczenia, gdy dawka jest zmieniana, ale także w przypadku spożywania alkoholu lub jednoczesnego przyjmowania innych leków uspokajających w trakcie leczenia lekiem Suboxone.

Lek Suboxone zawiera laktozę i sód
Lek zawiera laktozę. Jeżeli pacjent został poinformowany przez lekarza o nietolerancji pewnych cukrów, powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem tego leku.

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę dawkowania, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Suboxone

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Leczenie jest zlecane i monitorowane przez lekarzy posiadających doświadczenie w leczeniu uzależnień od narkotyków.

Lekarz określi najlepszą dawkę dla pacjenta. W trakcie leczenia lekarz może dostosować dawkę w zależności od reakcji pacjenta na leczenie.

Rozpoczęcie leczenia
Zalecana dawka początkowa u dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 15 lat to zwykle dwie tabletki podjęzykowe Suboxone 2 mg/0,5 mg.

W zależności od potrzeb pacjenta dawkę tę można powtarzać dwa razy w ciągu pierwszego dnia leczenia.

Przed przyjęciem pierwszej dawki leku Suboxone pacjent powinien obserwować wyraźne objawy zespołu abstynencyjnego. Lekarz poinformuje pacjenta, kiedy należy przyjąć pierwszą dawkę.

- Rozpoczynanie leczenia lekiem Suboxone w czasie **uzależnienia od heroiny**

  W przypadku uzależnienia od heroiny lub krótko działającego opioidu pierwszą dawkę leku Suboxone należy przyjąć po wystąpieniu objawów abstynencyjnych, **co najmniej 6 godzin po ostatnim przyjęciu opioidów**.

- Rozpoczynanie leczenia lekiem Suboxone w czasie **uzależnienia od metadonu**

  W przypadku przyjmowania metadonu lub opioidu o przedłużonym działaniu, przed rozpoczęciem leczenia lekiem Suboxone dawkę metadonu należy zmniejszyć, najlepiej do poziomu poniżej 30 mg na dobę. Pierwszą dawkę leku Suboxone należy przyjąć po wystąpieniu objawów abstynencyjnych, **co najmniej 24 godziny po ostatnim przyjęciu metadonu**.

Przyjmowanie leku Suboxone

- Dawkę należy przyjmować raz dziennie, umieszczając tabletki pod językiem.

- Należy trzymać tabletki pod językiem **do czasu całkowitego rozpuszczenia**. Może to potrwać 5–10 minut.

- Nie należy rozgryzać ani połykać tabletek, ponieważ lek nie będzie wtedy działał i może dojść do wystąpienia objawów abstynencyjnych.

Nie należy nic jeść ani pić, dopóki tabletki się całkowicie nie rozpuszczą.

Jak wyjąć tabletkę z blistra

1

1. Nie należy wyciskać tabletki przez folię.

2. Należy oderwać tylko jedną część blistra, wzdłuż linii perforowanej.

3. Należy chwycić za odstający róg folii, pociągnąć folię i wyjąć tabletkę.

Jeśli blister jest uszkodzony, tabletkę należy wyrzucić.

Dostosowanie dawki i leczenie podtrzymujące:

W dniach po rozpoczęciu leczenia lekarz może zwiększyć przyjmowaną dawkę leku Suboxone w zależności od potrzeb pacjenta. Jeśli pacjent uważa, że działanie leku Suboxone jest zbyt silne lub za słabe, powinien skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą. **Maksymalna dawka dobowa wynosi 24 mg buprenorfiny.**

Po okresie skutecznego leczenia można uzgodnić z lekarzem stopniowe ograniczanie dawki do osiągnięcia mniejszej dawki podtrzymującej.

Przerywanie leczenia

W zależności od stanu pacjenta dawkę leku Suboxone można dalej zmniejszać pod ścisłym nadzorem lekarskim, aż w końcu będzie można przestać podawać lek.

Nie należy w żaden sposób zmieniać leczenia ani przerywać go bez zgody lekarza prowadzącego leczenie.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Suboxone
W przypadku przyjęcia zbyt dużej dawki leku przez pacjenta lub inną osobę należy niezwłocznie udać się lub zostać przewieziony na pogotowie lub do szpitala w celu podjęcia leczenia, ponieważ **przedawkowanie** leku Suboxone może spowodować ciężkie, zagrażające życiu problemy z oddychaniem.
Objawy przedawkowania mogą obejmować uczucie senności i braku koordynacji połączone ze spowolnionymi odruchami, niewyraźnym widzeniem i (lub) niewyraźną mową. Możliwe jest wystąpienie problemów z logicznym myśleniem oraz znaczne spowolnienie oddychania w stosunku do typowego dla pacjenta.

Pominięcie przyjęcia leku Suboxone
W razie pominięcia dawki leku należy jak najszybciej powiadomić lekarza.

Przerwanie przyjmowania leku Suboxone
Nie należy w żaden sposób zmieniać leczenia ani przerywać go bez zgody lekarza prowadzącego leczenie. **Nagłe przerwanie leczenia może wywołać objawy abstynencyjne**.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego produktu należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jeśli wystąpią poniższe działania niepożądane, **należy niezwłocznie powiadomić lekarza lub zwrócić się o pomoc lekarską**:

- obrzęk twarzy, warg, języka lub gardła, mogący powodować trudności z przełykaniem lub oddychaniem, ciężka pokrzywka; mogą to być objawy zagrażającej życiu reakcji alergicznej;
- uczucie senności oraz braku koordynacji, niewyraźne widzenie, niewyraźna mowa, niemożność logicznego myślenia lub spowolnienie oddychania w stosunku do typowego dla pacjenta.

Należy także niezwłocznie powiadomić lekarza w razie wystąpienia poniższych działań niepożądanych:
- uczucie znacznego zmęczenia, swędzenie oraz zażółcenie skóry lub gałek ocznych; mogą to być objawy uszkodzenia wątroby;
- słyszenie lub widzenie nieistniejących rzeczy (omamy).

Stwierdzone działania niepożądane leku Suboxone

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10):
Bezsenność (niemożność zaśnięcia), zaparcia, mdłości, nadmierne pocenie się, ból głowy, zespół abstynencyjny.
Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż u 1 osoby na 10):
Utrata masy ciała, obrzęk rąk i stóp, senność, lęk, nerwowość, mrowienie, depresja, obniżenie popędu płciowego, zwiększone napięcie mięśni, zaburzone funkcje umysłowe, zwiększone łzawienie (łzy w oczach) lub inne zaburzenia łzawienia, zamglone widzenie, nagłe zaczerwienienie skóry, podwyższone ciśnienie krwi, migreny, nieżyt nosa, ból gardła i bolesne przełykanie, nasilenie kaszlu, rozstrój żołądka lub dyskomfort odczuwany w żołądku, biegunka, nieprawidłowa czynność wątroby, wzdęcia, wymioty, wysypka, świąd, pokrzywka, ból, ból stawów, ból mięśni, kurcze nóg (kurcze mięśni), trudności w osiągnięciu lub utrzymaniu erekcji, nieprawidłowości w badaniu moczu, ból brzucha, ból pleców, osłabienie, zakażenie, dreszcze, ból w klatce piersiowej, gorączka, objawy grypopodobne, odczucie ogólnego dyskomfortu, przypadkowy uraz spowodowany utratą uwagi lub brakiem koordynacji, omdlenie i zawroty głowy.
Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż u 1 osoby na 100):
Obrzęk węzłów chłonnych, pobudzenie, drżenie, dziwna treść snów, nadmierna aktywność mięśni, depersonalizacja (zmienione odczuwanie siebie), uzależnienie od leku, amnezja (zaburzenia pamięci), utrata zainteresowania, przesadnie dobre samopoczucie, drgawki, zaburzenia mowy, zwężenie źrenic, problemy z oddawaniem moczu, zakażenie lub zapalenie spojówek, szybkie lub wolne bicie serca, niskie ciśnienie krwi, kołatania serca, zawał serca, ucisk w klatce piersiowej, duszność, astma, ziewanie, ból i owrzodzenia w jamie ustnej, przebarwienie języka, trądzik, guzki skórne, wypadanie włosów, sucha lub łuszcząca się skóra, zapalenie stawów, zakażenie dróg moczowych, nieprawidłowe wyniki badań krwi, obecność krwi w moczu, nieprawidłowa ejakulacja, problemy menstruacyjne lub zaburzenia w obrębie pochwy, kamienie nerkowe, białko w moczu, bolesne lub utrudnione oddawanie moczu, wrażliwość na gorąco lub zimno, udar cieplny, utrata apetytu, uczucia wrogości.

Częstość nieznana (nie można jej określić na podstawie dostępnych danych):
Nagły zespół abstynencyjny spowodowany zbyt wczesnym przyjęciem leku Suboxone po użyciu nielegalnych opioidów, zespół abstynencyjny u noworodka, powolny oddech lub trudności w oddychaniu, próchnica zębów, uszkodzenie wątroby z żółtaczką lub bez żółtaczki, omamy, obrzęk twarzy i gardła lub zagrażające życiu reakcje alergiczne, spadek ciśnienia krwi przy zmianie pozycji z siedzącej lub leżącej na stojącą.

Niewłaściwe, polegające na podaniu dożylnym, użycie leku, może wywołać objawy abstynencyjne, zakażenia, inne reakcje skórne i potencjalnie ciężkie zaburzenia czynności wątroby (patrz „Ostrzeżenia i środki ostrożności").

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Suboxone

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci i innych domowników. **Lek może spowodować ciężkie uszkodzenie zdrowia i zgon u osoby, która przypadkowo lub celowo przyjmie ten lek, gdy nie został jej przepisany.**

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego. Lek Suboxone może być jednak poszukiwany przez osoby nadużywające leków na receptę. Lek przechowywać w miejscu zabezpieczonym przed kradzieżą.

Blister należy przechowywać w bezpiecznym miejscu.
Nigdy nie należy otwierać blistra z wyprzedzeniem.
Nie należy przyjmować leku w obecności dzieci.
W razie przypadkowego spożycia lub podejrzewania spożycia należy natychmiast skontaktować się z pogotowiem ratunkowym.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Suboxone

- Substancjami czynnymi leku są buprenorfina i nalokson.
  Każda tabletka podjęzykowa 2 mg/0,5 mg zawiera 2 mg buprenorfiny (w postaci chlorowodorku) i 0,5 mg naloksonu (w postaci chlorowodorku dwuwodnego).
  Każda tabletka podjęzykowa 8 mg/2 mg zawiera 8 mg buprenorfiny (w postaci chlorowodorku) i 2 mg naloksonu (w postaci chlorowodorku dwuwodnego).
  Każda tabletka podjęzykowa 16 mg/4 mg zawiera 16 mg buprenorfiny (w postaci chlorowodorku) i 4 mg naloksonu (w postaci chlorowodorku dwuwodnego).

- Pozostałe składniki to: laktoza jednowodna, mannitol, skrobia kukurydziana, powidon K30, kwas cytrynowy bezwodny, sodu cytrynian, magnezu stearynian, acesulfam potasowy oraz naturalny aromat cytrynowy i limonkowy.

Jak wygląda lek Suboxone i co zawiera opakowanie

Tabletki podjęzykowe Suboxone 2 mg/0,5 mg to białe, sześciokątne, obustronnie wypukłe tabletki o wielkości 6,5 mm z wytłoczonym napisem „N2" po jednej stronie.
Tabletki podjęzykowe Suboxone 8 mg/2 mg to białe, sześciokątne, obustronnie wypukłe tabletki o wielkości 11 mm z wytłoczonym napisem „N8" po jednej stronie.
Tabletki podjęzykowe Suboxone 16 mg/4 mg to białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki o wielkości 10,5 mm z wytłoczonym napisem „N16" po jednej stronie.

Pakowane w opakowania po 7 i 28 tabletek.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca:
Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublin 2
D02 DK44
Irlandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Lietuva
Indivior Europe Limited
Tel: 880030793
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

Ελλάδα
Indivior Europe Limited
Τηλ: 800 270 81 901
e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

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

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

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

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

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

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

Κύπρος
Indivior Europe Limited
Τηλ: 800 270 81 901
e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {miesiąc RRRR}.

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

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

buprenorfina/nalokson
(buprenorphinum/naloxonum)

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Suboxone i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Suboxone
3. Jak przyjmować lek Suboxone
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Suboxone
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Suboxone i w jakim celu się go stosuje

Lek Suboxone stosuje się w leczeniu **uzależnień od narkotyków opioidowych**, **takich jak heroina lub morfina u pacjentów** uzależnionych, którzy wyrazili zgodę na leczenie.

Lek Suboxone jest stosowany **u dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 15 lat**, którzy korzystają również z leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Suboxone

Kiedy nie przyjmować leku Suboxone:
- jeśli pacjent ma **uczulenie** na **buprenorfinę**, **nalokson** lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli pacjent ma **ciężkie problemy z oddychaniem**;
- jeśli pacjent ma **ciężkie problemy z wątrobą**;
- jeśli znajduje się **w stanie upojenia alkoholowego** lub występuje u niego drżenie, pocenie się, lęk, dezorientacja (splątanie) lub omamy spowodowane alkoholem;
- jeśli pacjent **przyjmuje naltrekson** lub **nalmefen** w leczeniu uzależnienia od alkoholu lub opioidów.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Suboxone należy omówić to z lekarzem w przypadku występowania:
- astmy lub innych problemów z oddychaniem;
- problemów z wątrobą, takich jak zapalenie wątroby;

- niskiego ciśnienia krwi;
- niedawnego urazu głowy lub choroby mózgu;
- zaburzeń układu moczowego (zwłaszcza w związku z powiększonym gruczołem krokowym u mężczyzn);
- jakichkolwiek chorób nerek;
- problemów z tarczycą
- zaburzeń kory nadnerczy (np. choroby Addisona);
- depresja lub inne choroby, które leczy się za pomocą leków przeciwdepresyjnych. Stosowanie tych leków jednocześnie z lekiem Suboxone może prowadzić do zespołu serotoninowego, choroby mogącej zagrażać życiu (patrz punkt „Lek Suboxone a inne leki").

Ważne informacje, o których należy pamiętać:

- W razie przypadkowego spożycia lub podejrzewania spożycia należy natychmiast skontaktować się z pogotowiem ratunkowym.

- **Dodatkowe monitorowanie**
  Pacjenci w wieku powyżej 65 lat mogą być dodatkowo monitorowani przez lekarza.

- **Niewłaściwe stosowanie i nadużywanie**
  Lek może być poszukiwany przez osoby nadużywające leków na receptę i należy go przechowywać w bezpiecznym miejscu, aby chronić go przed kradzieżą (patrz punkt 5). **Nie należy przekazywać leku innym osobom**. **Może spowodować ich śmierć lub zaszkodzić im w inny sposób.**

- **Problemy z oddychaniem**
  Pewna liczba osób zmarła z powodu niewydolności oddechowej (niezdolności do oddychania), powstałej na skutek niewłaściwego stosowania buprenorfiny lub przyjmowania jej w połączeniu z innymi środkami hamującymi czynność ośrodkowego układu nerwowego, takimi jako alkohol, benzodiazepiny (trankwilizatory) czy inne opioidy.

  Ten lek może powodować ciężkie, potencjalnie śmiertelne zahamowanie czynności oddechowej (zmniejszona zdolność oddychania) u dzieci i osób nieuzależnionych, które przypadkowo lub celowo przyjęły lek.

- **Zaburzenia oddychania związane ze snem**
  Lek Suboxone może powodować zaburzenia oddychania związane ze snem, takie jak bezdech senny (przerwy w oddychaniu podczas snu) i hipoksemię związaną ze snem (niski poziom tlenu we krwi). Objawy mogą obejmować przerwy w oddychaniu podczas snu, nocne przebudzenia z powodu duszności, trudności w utrzymaniu snu lub nadmierną senność w ciągu dnia. Jeśli pacjent lub inna osoba zauważy te objawy, należy skontaktować się z lekarzem. Lekarz może rozważyć zmniejszenie dawki.

- **Uzależnienie**
  Lek może spowodować uzależnienie.

- **Objawy abstynencyjne**
  Lek może wywołać opioidowy zespół abstynencyjny, jeśli przyjmie się go za szybko po zastosowaniu opioidów. Należy odczekać co najmniej 6 godzin po zastosowaniu krótko działającego opioidu (np. morfiny, heroiny) lub co najmniej 24 godziny po zastosowaniu długo działającego opioidu, takiego jak metadon.

  Lek może także wywoływać objawy abstynencyjne, jeśli nagle przerwie się jego stosowanie. Patrz punkt 3 dotyczący przerwania leczenia.

- **Uszkodzenie wątroby**
  Znane są przypadki uszkodzenia wątroby po przyjmowaniu leku Suboxone, zwłaszcza jeżeli był niewłaściwie stosowany. Może do tego dojść również w wyniku zakażeń wirusowych (np.

przewlekłego zapalenia wątroby typu C), nadużywania alkoholu, anoreksji lub stosowania innych leków mogących spowodować uszkodzenie wątroby (patrz punkt 4). **Lekarz może monitorować stan wątroby, zlecając regularne wykonywanie badań krwi. W przypadku występowania jakichkolwiek problemów z wątrobą należy poinformować o nich lekarza przed rozpoczęciem stosowania leku Suboxone.**

- **Ciśnienie krwi**
  Lek ten może powodować nagłe obniżenie ciśnienia krwi, wywołując u pacjenta zawroty głowy podczas zbyt szybkiego wstawania z pozycji siedzącej lub leżącej.

- **Rozpoznanie chorób niepowiązanych**

  Lek ten może maskować objawy bólowe, które mogłyby pomóc w rozpoznaniu pewnych chorób. Pacjent musi poinformować lekarza o przyjmowaniu tego leku.

Dzieci i młodzież
Nie wolno podawać tego leku **dzieciom w wieku poniżej 15 lat**. Pacjentów w wieku od 15 do 18 lat lekarz może dokładniej monitorować w czasie leczenia, ponieważ nie ma danych dotyczących tej grupy wiekowej.

Lek Suboxone a inne leki
Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Niektóre leki mogą nasilać działania niepożądane leku Suboxone, a działania te mogą mieć ciężkie nasilenie. W czasie przyjmowania leku Suboxone nie należy stosować innych leków bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem, a zwłaszcza następujących:

- **Benzodiazepiny** (stosowane w leczeniu stanów lękowych lub zaburzeń snu), takie jak diazepam, temazepam lub alprazolam. Jednoczesne stosowanie leku Suboxone z lekami uspokajającymi, takimi jak benzodiazepiny lub podobne leki, zwiększa ryzyko senności, trudności w oddychaniu (zahamowanie czynności oddechowej) oraz śpiączki i może zagrażać życiu. Z tego powodu jednoczesne stosowanie tych leków należy rozważać tylko wówczas, gdy nie są dostępne inne opcje leczenia. Jednak jeśli lekarz przepisze lek Suboxone razem z lekami uspokajającymi, powinien ograniczyć dawkę i czas trwania jednoczesnego stosowania leków uspokajających. Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych lekach uspokajających i dokładnie stosować się do zaleceń lekarza dotyczących dawek leków. Pomocne może być poinformowanie przyjaciół lub członków rodziny o podanych powyżej objawach. W przypadku wystąpienia tych objawów należy skontaktować się z lekarzem.

- Gabapentyna lub pregabalina stosowane w leczeniu padaczki lub bólu spowodowanego nieprawidłowościami nerwów (ból neuropatyczny).

- **Inne leki mogące powodować uczucie senności** stosowane do leczenia takich zaburzeń, jak stany lękowe, bezsenność, drgawki/napady drgawkowe, ból. Leki tego typu mogą obniżać uwagę oraz utrudniać prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn. Mogą także powodować bardzo ciężkie zaburzenie w postaci zahamowania czynności ośrodkowego układu nerwowego. Poniżej zamieszczono przykłady tego typu leków:

  - inne leki opioidowe, takie jak metadon, niektóre środki przeciwbólowe oraz środki przeciwkaszlowe;
  - antydepresanty (stosowane w leczeniu depresji), takie jak izokarboksazyd, fenelzyna, selegilina, tranylcypromina i walproinian mogą wzmacniać działanie omawianego leku;
  - działające uspokajająco leki z grupy antagonistów receptora H_1 (stosowane w leczeniu reakcji alergicznych), takie jak difenhydramina i chlorfenamina;
  - barbiturany (stosowane do usypiania lub uspokojenia), takie jak fenobarbital, sekobarbital;

- trankwilizatory (stosowane do usypiania lub uspokojenia), takie jak wodzian chloralu.

- **Leki przeciwdepresyjne**, takie jak moklobemid, tranylcypromina, citalopram, escitalopram, fluoksetyna, fluwoksamina, paroksetyna, sertralina, duloksetyna, wenlafaksyna, amitryptylina, doksepina lub trimipramina. Leki te mogą wchodzić w interakcje z lekiem Suboxone i wywoływać objawy, takie jak mimowolne, rytmiczne skurcze mięśni, w tym mięśni warunkujących ruchy gałki ocznej, pobudzenie, omamy, śpiączka, nadmierna potliwość, drżenie, wzmożenie odruchów, zwiększone napięcie mięśniowe, temperatura ciała powyżej 38°C. Jeśli u pacjenta wystąpią takie objawy, należy skontaktować się z lekarzem.

- Klonidyna (stosowana w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi) może wydłużać działanie tego leku.
- Leki przeciwretrowirusowe (stosowane w leczeniu zakażenia wirusem HIV), takie jak rytonawir, nelfinawir i indynawir, mogą nasilać działanie tego leku.
- Niektóre leki przeciwgrzybicze (stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych), takie jak ketokonazol, itrakonazol, określone antybiotyki, mogą wydłużać działanie tego leku.
- Niektóre leki mogą osłabić działanie leku Suboxone. Należą do nich leki stosowane w leczeniu padaczki (takie jak karbamazepina i fenytoina) oraz leki stosowane w leczeniu gruźlicy (ryfampicyna).
- Naltrekson i nalmefen (leki stosowane w leczeniu uzależnień) mogą hamować działanie lecznicze leku Suboxone. Leki te nie powinny być stosowane w tym samym czasie co Suboxone, ponieważ może dojść do nagłego wystąpienia długotrwałych i intensywnych objawów abstynencyjnych.

Stosowanie leku Suboxone z jedzeniem, piciem i alkoholem
Podczas leczenia tym lekiem **nie wolno spożywać alkoholu**. Alkohol spożywany w czasie przyjmowania leku Suboxone może nasilać senność oraz zwiększać niebezpieczeństwo wystąpienia niewydolności oddechowej. Nie należy przełykać ani spożywać jedzenia ani picia, dopóki lamelka się całkowicie nie rozpuści.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność
Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza. Ryzyko stosowania leku Suboxone przez kobiety w ciąży nie jest znane. Lekarz prowadzący zdecyduje, czy należy kontynuować leczenie, stosując inne leki.

W czasie ciąży, szczególnie w późnych jej etapach, leki takie jak Suboxone mogą powodować wystąpienie u noworodka objawów abstynencyjnych, w tym problemów z oddychaniem. Objawy te mogą pojawić się po kilku dniach od urodzenia.

Podczas przyjmowania tego leku nie należy karmić piersią, ponieważ buprenorfina przenika do mleka ludzkiego.

Przed przyjęciem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Pacjentowi **nie wolno** prowadzić pojazdów, jeździć na rowerze, obsługiwać dowolnych narzędzi ani maszyn bądź wykonywać niebezpiecznych czynności, **zanim nie pozna swojej reakcji na ten lek**. Lek Suboxone może wywoływać senność, zawroty głowy lub zaburzać myślenie. Objawy te mogą występować częściej w pierwszych kilku tygodniach leczenia, gdy dawka jest zmieniana, ale także w przypadku spożywania alkoholu lub jednoczesnego przyjmowania innych leków uspokajających w trakcie leczenia lekiem Suboxone.

Lek Suboxone zawiera maltitol ciekły, żółcień pomarańczową (E110) i sód
Lek Suboxone zawiera maltitol ciekły. Jeżeli pacjent został poinformowany przez lekarza o nietolerancji pewnych cukrów, powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem tego leku.

Lek Suboxone zawiera żółcień pomarańczową (E110), która może powodować reakcje alergiczne.

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na lamelkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Suboxone

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Leczenie jest zlecane i monitorowane przez lekarzy posiadających doświadczenie w leczeniu uzależnień od narkotyków.

Lekarz określi najlepszą dawkę dla pacjenta. W trakcie leczenia lekarz może dostosować dawkę w zależności od reakcji pacjenta na leczenie.

Rozpoczęcie leczenia
Zalecana dawka początkowa u dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 15 lat to zwykle dwie lamelki podjęzykowe Suboxone 2 mg/0,5 mg lub jedna lamelka podjęzykowa Suboxone 4 mg/1 mg.

W zależności od potrzeb pacjenta dawkę tę można powtarzać do dwóch razy w ciągu pierwszego dnia leczenia.

Przed przyjęciem pierwszej dawki leku Suboxone pacjent powinien obserwować wyraźne objawy zespołu abstynencyjnego. Lekarz poinformuje pacjenta, kiedy należy przyjąć pierwszą dawkę.

- Rozpoczynanie leczenia lekiem Suboxone w czasie **uzależnienia od heroiny**

  W przypadku uzależnienia od heroiny lub krótko działającego opioidu pierwszą dawkę leku Suboxone należy przyjąć po wystąpieniu objawów abstynencyjnych, **co najmniej 6 godzin po ostatnim przyjęciu opioidów**.

- Rozpoczynanie leczenia lekiem Suboxone w czasie **uzależnienia od metadonu**

  W przypadku przyjmowania metadonu lub opioidu o przedłużonym działaniu, przed rozpoczęciem leczenia lekiem Suboxone dawkę metadonu należy zmniejszyć, najlepiej do poziomu poniżej 30 mg na dobę. Pierwszą dawkę leku Suboxone należy przyjąć po wystąpieniu objawów abstynencyjnych, **co najmniej 24 godziny po ostatnim przyjęciu metadonu**.

Dostosowanie dawki i leczenie podtrzymujące: W dniach po rozpoczęciu leczenia lekarz może zwiększyć przyjmowaną dawkę leku Suboxone w zależności od potrzeb pacjenta. Jeśli pacjent uważa, że działanie leku Suboxone jest zbyt silne lub za słabe, powinien skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą. **Maksymalna dawka dobowa wynosi 24 mg buprenorfiny.**

Po okresie skutecznego leczenia można uzgodnić z lekarzem stopniowe ograniczanie dawki do osiągnięcia mniejszej dawki podtrzymującej.

Przyjmowanie leku Suboxone
- Dawkę należy przyjmować raz dziennie, w przybliżeniu o tej samej porze.
- Zaleca się zwilżyć wnętrze ust przed zażyciem lamelki.
- Należy umieścić lamelkę podjęzykową pod językiem (podanie podjęzykowe) lub na wewnętrznej stronie policzka (podanie podpoliczkowe) zgodnie z zaleceniem lekarza. Należy się upewnić, że lamelki się na siebie nie nakładają.
- Lamelki należy trzymać pod językiem lub na wewnętrznej stronie jednego z policzków aż do **całkowitego rozpuszczenia**.
- Lamelki **nie wolno rozgryzać ani połykać**, ponieważ lek nie będzie wtedy działać i może dojść do wystąpienia objawów abstynencyjnych.
- Nie należy nic jeść ani pić, dopóki lamelka się całkowicie nie rozpuści.

- Lamelki nie należy przełamywać ani dzielić na mniejsze dawki.

Jak wyjąć lamelkę z saszetki

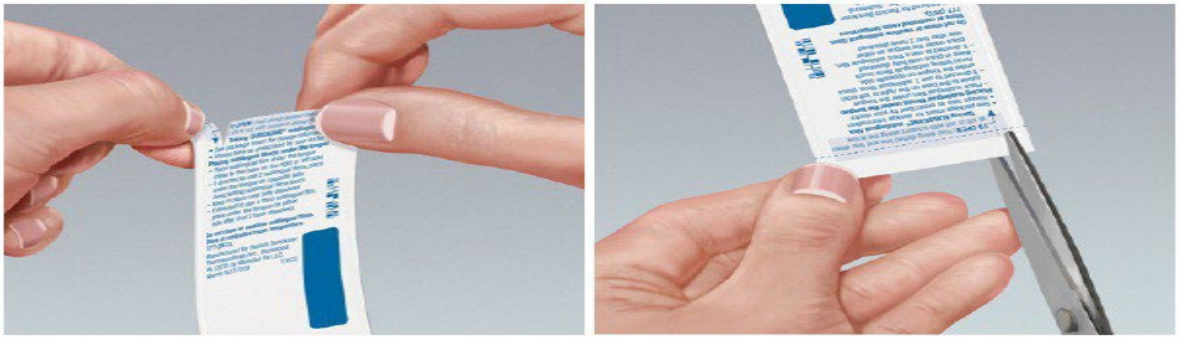
Każda lamelka leku Suboxone jest zapakowana w zgrzaną saszetkę zabezpieczoną przed dostępem dzieci. Nie należy otwierać saszetki do chwili, gdy pacjent będzie gotowy do jej użycia.

Aby otworzyć saszetkę, należy znaleźć kropkowaną linię biegnącą wzdłuż górnego brzegu saszetki i zagiąć brzeg wzdłuż tej linii (patrz rycina 1).

Rycina 1.

- Zgięcie saszetki wzdłuż kropkowanej linii pozwala odsłonić szczelinę w zgiętym brzegu saszetki, którą można rozedrzeć w kierunku wskazywanym przez strzałkę.

- Saszetkę można także rozciąć nożyczkami wzdłuż strzałki (patrz rycina 2).



Rycina 2.

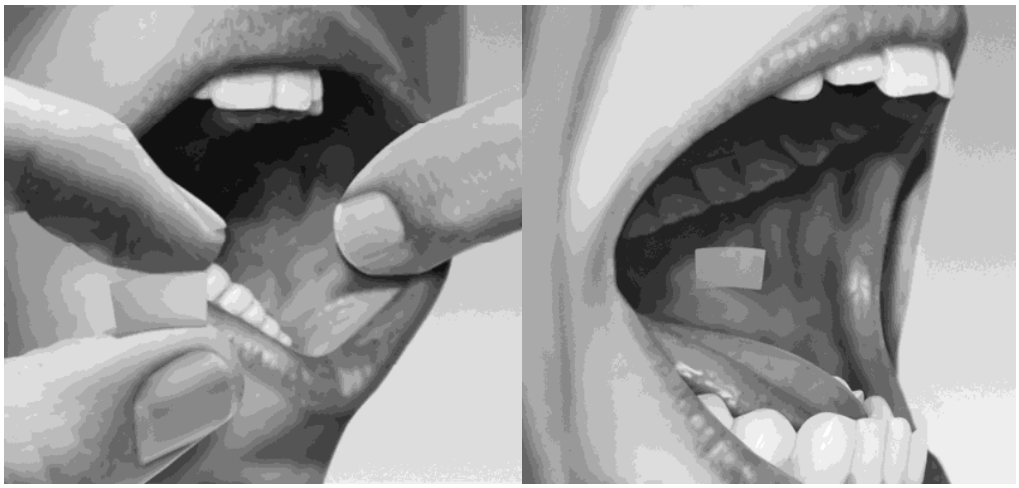
Jeśli saszetka jest uszkodzona, lamelkę należy wyrzucić.

Jak umieścić lamelkę pod językiem (podanie podjęzykowe):
Najpierw należy napić się wody, aby zwilżyć wnętrze ust. Ułatwi to rozpuszczenie lamelki. Następnie należy przytrzymać lamelkę między dwoma palcami za zewnętrzne brzegi i umieścić ją pod językiem, blisko jego podstawy, z lewej lub prawej strony (patrz rycina 3).

Rycina 3.

Jeśli lekarz każe przyjąć dwie lamelki naraz, należy umieścić drugą lamelkę pod językiem po drugiej stronie. Należy się upewnić, że lamelki się na siebie nie nakładają.
Jeśli lekarz każe przyjąć trzecią lamelkę, należy ją umieścić pod językiem z dowolnej strony po rozpuszczeniu dwóch pierwszych lamelek.

Jak umieścić lamelkę na wewnętrznej stronie policzka (podanie podpoliczkowe):
Należy napić się wody, aby zwilżyć wnętrze ust. Należy przytrzymać lamelkę między dwoma palcami za zewnętrzne brzegi i umieścić ją na wewnętrznej stronie prawego lub lewego policzka (patrz rycina 4).



Rycina 4.

Jeśli lekarz każe przyjąć dwie lamelki naraz, należy umieścić drugą lamelkę na wewnętrznej stronie drugiego policzka: dzięki temu lamelki nie będą się nakładać. Jeśli lekarz każe przyjąć trzecią lamelkę, należy ją umieścić na wewnętrznej stronie prawego lub lewego policzka po rozpuszczeniu dwóch pierwszych lamelek.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Suboxone
Należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc lekarską, jeśli pacjent lub inna osoba przyjmie zbyt dużą ilość tego leku.
Przedawkowanie leku Suboxone może spowodować ciężkie, zagrażające życiu problemy z oddychaniem.

Objawy przedawkowania mogą obejmować uczucie senności i braku koordynacji połączone ze spowolnionymi odruchami, niewyraźnym widzeniem i (lub) niewyraźną mową. Możliwe jest wystąpienie problemów z logicznym myśleniem oraz znaczne spowolnienie oddychania w stosunku do typowego dla pacjenta.

Pominięcie przyjęcia leku Suboxone
W razie pominięcia dawki leku należy jak najszybciej powiadomić lekarza.

Przerwanie przyjmowania leku Suboxone
Nagłe przerwanie leczenia może wywołać objawy abstynencyjne. W zależności od stanu pacjenta dawkę leku Suboxone można dalej zmniejszać pod ścisłym nadzorem lekarskim, aż w końcu będzie można przestać podawać lek. Nie należy w żaden sposób zmieniać leczenia ani przerywać go bez zgody lekarza prowadzącego leczenie.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego produktu należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jeśli wystąpią poniższe działania niepożądane, **należy niezwłocznie powiadomić lekarza lub zwrócić się o pomoc lekarską**:

- obrzęk twarzy, warg, języka lub gardła, mogący powodować trudności z przełykaniem lub oddychaniem, ciężka pokrzywka; mogą to być objawy zagrażającej życiu reakcji alergicznej;
- uczucie senności oraz braku koordynacji, niewyraźne widzenie, niewyraźna mowa, niemożność logicznego myślenia lub spowolnienie oddychania w stosunku do typowego dla pacjenta;
- uczucie znacznego zmęczenia, swędzenie oraz zażółcenie skóry lub gałek ocznych; mogą to być objawy uszkodzenia wątroby;
- słyszenie lub widzenie nieistniejących rzeczy (omamy).

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10):
bezsenność (niemożność zaśnięcia); zaparcia; nudności; nadmierna potliwość; ból głowy; zespół abstynencyjny.
Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż u 1 osoby na 10):
utrata masy ciała; obrzęk rąk i stóp; senność, lęk; nerwowość; mrowienie; depresja; obniżenie popędu płciowego; zwiększone napięcie mięśni; zaburzenia myślenia; zwiększone łzawienie (łzy w oczach) lub inne zaburzenia łzawienia; nagłe zaczerwienienie skóry; podwyższone ciśnienie krwi; migreny; katar; ból gardła i bolesne przełykanie; nasilenie kaszlu; rozstrój żołądka lub inny dyskomfort odczuwany w żołądku; biegunka; zaczerwienienie w jamie ustnej; nieprawidłowa czynność wątroby; wzdęcia; wymioty; wysypka; świąd; pokrzywka; ból; ból stawów; ból mięśni; kurcze nóg (kurcze mięśni); trudności w osiągnięciu lub utrzymaniu erekcji; nieprawidłowości w badaniu moczu; ból brzucha; ból pleców; osłabienie; zakażenie; dreszcze; ból w klatce piersiowej; gorączka; objawy grypopodobne; uczucie ogólnego dyskomfortu; przypadkowy uraz spowodowany utratą uwagi lub brakiem koordynacji; omdlenie; zawroty głowy.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż u 1 osoby na 100):
obrzęk węzłów chłonnych; pobudzenie; drżenie; niezwykłe sny; nadmierna aktywność mięśni; depersonalizacja (zmienione odczuwanie siebie); uzależnienie od leku; amnezja (zaburzenia pamięci); utrata zainteresowania; zaburzenia uwagi; przesadnie dobre samopoczucie; drgawki; zaburzenia mowy; zwężenie źrenic; trudności z oddawaniem moczu;, niewyraźne widzenie; zapalenie lub zakażenie oka; szybkie lub wolne bicie serca; niskie ciśnienie krwi; kołatanie serca; zawał serca; ucisk w klatce piersiowej; duszność; astma; ziewanie; problemy w jamie ustnej (owrzodzenia, pęcherze, drętwienie, mrowienie, obrzęk lub ból); przebarwienie lub ból języka; trądzik; guzki skórne; wypadanie włosów; sucha lub łuszcząca się skóra; zapalenie stawów; zakażenie dróg moczowych; nieprawidłowe wyniki badań krwi; obecność krwi w moczu; nieprawidłowa ejakulacja; problemy menstruacyjne lub zaburzenia w obrębie pochwy; kamienie nerkowe; obecność białka w moczu; bolesne lub utrudnione oddawanie moczu; wrażliwość na gorąco lub zimno; udar cieplny; reakcja alergiczna; utrata apetytu; uczucia wrogości; zatrucie.
Częstość nieznana (nie można jej określić na podstawie dostępnych danych):
nagły zespół abstynencyjny spowodowany zbyt wczesnym przyjęciem leku Suboxone po użyciu nielegalnych opioidów; zespół abstynencyjny u noworodka; powolny oddech lub trudności w oddychaniu; próchnica zębów; uszkodzenie wątroby z żółtaczką lub bez żółtaczki; omamy; obrzęk twarzy i gardła lub zagrażające życiu reakcje alergiczne; spadek ciśnienia krwi przy zmianie pozycji z siedzącej lub leżącej na stojącą, powodujący zawroty głowy; podrażnienie lub zapalenie wnętrza ust, w tym miejsca pod językiem.

Niewłaściwe, polegające na podaniu dożylnym, użycie leku, może wywołać objawy abstynencyjne, zakażenia, inne reakcje skórne i potencjalnie ciężkie zaburzenia czynności wątroby (patrz „Ostrzeżenia i środki ostrożności").

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Suboxone

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci i innych domowników.
Lek m<u>oże spowodować ciężkie uszkodzenie zdrowia i zgon u osoby, która przypadkowo lub celowo przyjmie ten lek, gdy nie został jej przepisany.</u>
Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i saszetce. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.
Lek Suboxone może być poszukiwany przez osoby nadużywające leków na receptę. Lek przechowywać w miejscu zabezpieczonym przed kradzieżą.
Saszetkę należy przechowywać w bezpiecznym miejscu.
Nigdy nie należy otwierać saszetki z wyprzedzeniem.
Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Suboxone

- Substancjami czynnymi leku są buprenorfina i nalokson.

Każda lamelka 2 mg/0,5 mg zawiera 2 mg buprenorfiny (w postaci chlorowodorku) i 0,5 mg naloksonu (w postaci chlorowodorku dwuwodnego).
Każda lamelka 4 mg/1 mg zawiera 4 mg buprenorfiny (w postaci chlorowodorku) i 1 mg naloksonu (w postaci chlorowodorku dwuwodnego).
Każda lamelka 8 mg/2 mg zawiera 8 mg buprenorfiny (w postaci chlorowodorku) i 2 mg naloksonu (w postaci chlorowodorku dwuwodnego).
Każda lamelka 12 mg/3 mg zawiera 12 mg buprenorfiny (w postaci chlorowodorku) i 3 mg naloksonu (w postaci chlorowodorku dwuwodnego).

- Pozostałe składniki to: makrogol, maltitol ciekły, naturalny aromat limonkowy, hypromeloza, kwas cytrynowy, acesulfam potasowy, sodu cytrynian, żółcień pomarańczowa (E110) i biały tusz.

Jak wygląda lek Suboxone i co zawiera opakowanie

Suboxone 2 mg/0,5 mg lamelki podjęzykowe to pomarańczowe prostokątne lamelki o wymiarach nominalnych 22,0 mm × 12,8 mm, z napisem „N2” nadrukowanym białym tuszem.

Suboxone 4 mg/1 mg lamelki podjęzykowe to pomarańczowe prostokątne lamelki o wymiarach nominalnych 22,0 mm × 25,6 mm, z napisem „N4” nadrukowanym białym tuszem.

Suboxone 8 mg/2 mg lamelki podjęzykowe to pomarańczowe prostokątne lamelki o wymiarach nominalnych 22,0 mm × 12,8 mm, z napisem „N8” nadrukowanym białym tuszem.

Suboxone 12 mg/3 mg lamelki podjęzykowe to pomarańczowe prostokątne lamelki o wymiarach nominalnych 22,0 mm × 19,2 mm, z napisem „N12” nadrukowanym białym tuszem.

Lamelki są pakowane w osobne saszetki.
Wielkości opakowań: pudełka tekturowe zawierające 7 × 1, 14 × 1 i 28 × 1 lamelkę podjęzykową.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca:
Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublin 2
D02 DK44
Irlandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

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

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

Κύπρος
Indivior Europe Limited
Τηλ: 80091515
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

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {miesiąc RRRR}.

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

ANEKS IV

WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY ZMIANY WARUNKÓW POZWOLENIA (POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących buprenorfiny/naloksonu, wnioski naukowe przyjęte przez PRAC są następujące:

W świetle dostępnych w literaturze danych dotyczących interakcji między opioidami i gabapentynoidami, w świetle prawdopodobnego mechanizmu działania oraz biorąc pod uwagę istniejące ostrzeżenia w drukach informacyjnych innych produktów zawierających opioidy, PRAC uważa, że związek przyczynowy pomiędzy buprenorfiną/naloksonem oraz interakcje z gabapentynoidami są co najmniej uzasadnioną możliwością. PRAC stwierdził, że należy wprowadzić odpowiednie zmiany do druków informacyjnych dotyczących produktów zawierających buprenorfinę/nalokson.

W świetle dostępnych danych na temat próchnicy zębów, pochodzących z literatury i raportów spontanicznych, w tym w niektórych przypadkach bliskiego związku czasowego, oraz w świetle prawdopodobnego mechanizmu działania, PRAC uważa, że związek przyczynowy pomiędzy buprenorfiną/naloksonem a próchnicą zębów jest co najmniej uzasadnioną możliwością. PRAC stwierdził, że należy wprowadzić odpowiednie zmiany do druków informacyjnych dotyczących produktów zawierających buprenorfinę/nalokson.

W świetle dostępnych danych dotyczących zatrucia i zgonów u dzieci i młodzieży, pochodzących z literatury i raportów spontanicznych, oraz w świetle prawdopodobnego mechanizmu działania, PRAC uważa, że związek przyczynowy pomiędzy buprenorfiną/naloksonem a zatruciem i skutkiem śmiertelnym u dzieci i młodzieży jest co najmniej uzasadnioną możliwością. PRAC stwierdził, że należy wprowadzić odpowiednie zmiany do ulotki dołączonej do opakowania produktów zawierających buprenorfinę/nalokson.

Komitet CHMP, po zapoznaniu się z zaleceniem PRAC, zgadza się z ogólnymi wnioskami PRAC i uzasadnieniem zalecenia.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących buprenorfiny/naloksonu CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego zawierającego (produktów leczniczych zawierających) jako substancję czynną (substancje czynne) buprenorfinę/nalokson pozostaje niezmieniony, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Komitet CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu.