ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Suboxone 2 mg/0,5 mg comprimate sublinguale
Suboxone 8 mg/2 mg comprimate sublinguale
Suboxone 16 mg/4 mg comprimate sublinguale

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Suboxone 2 mg/0,5 mg comprimate sublinguale
Fiecare comprimat sublingual conține buprenorfină 2 mg (sub formă de clorhidrat) și naloxonă 0,5 mg (sub formă de clorhidrat dihidrat).
Excipienți cu efect cunoscut:
Fiecare comprimat sublingual conține lactoză 42 mg (sub formă de monohidrat).
Pentru lista tututor excipienților, vezi pct. 6.1.

Suboxone 8 mg/2 mg comprimate sublinguale
Fiecare comprimat sublingual conține buprenorfină 8 mg (sub formă de clorhidrat) și naloxonă 2 mg (sub formă de clorhidrat dihidrat).
Excipienți cu efect cunoscut:
Fiecare comprimat sublingual conține lactoză 168 mg (sub formă de monohidrat).
Pentru lista tututor excipienților, vezi pct. 6.1.

Suboxone 16 mg/4 mg comprimate sublinguale
Fiecare comprimat sublingual conține buprenorfină 16 mg (sub formă de clorhidrat) și naloxonă 4 mg (sub formă de clorhidrat dihidrat).
Excipienți cu efect cunoscut:
Fiecare comprimat sublingual conține lactoză 156,64 mg (sub formă de monohidrat).
Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat sublingual

Suboxone 2 mg/0,5 mg comprimate sublinguale
Comprimate hexagonale, biconvexe, de culoare albă, cu dimensiunea de 6,5 mm și „N2” gravat pe o parte.

Suboxone 8 mg/2 mg comprimate sublinguale
Comprimate hexagonale, biconvexe, de culoare albă, cu dimensiunea de 11 mm și „N8” gravat pe o parte.
Suboxone 16 mg/4 mg film sublingual
Comprimate rotunde, biconvexe, de culoare albă, cu dimensiunea de 10,5 mm și „N16” gravat pe o parte.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratament de substituție pentru dependența de medicamente opioide, în cadrul tratamentului medical, social și psihologic. Scopul componentei naloxonă este de a împiedica utilizarea intravenoasă incorectă. Suboxone este indicat utilizării la adulți și adolescenți cu vârsta de peste 15 ani, care au acceptat să fie tratați pentru dependență.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie să fie supravegheat de către un medic cu experiență în gestionarea toxicomaniei/dependenței de opioide.

Precauții care trebuie luate înainte de inducție
Înainte de inițierea tratamentului, trebuie luat în considerare tipul de dependență de opioide (adică opioide cu acțiune pe termen lung sau scurt), durata de timp scursă de la ultima utilizare de opioide și gradul dependenței de opioide. Pentru a evita precipitarea sevrajului, inducția cu buprenorfină/naloxonă sau doar cu buprenorfină trebuie efectuată doar atunci când sunt evidente semne clare și obiective de sevraj (demonstrate, de exemplu, de un scor care indică sevraj ușor până la moderat pe Scala clinică de evaluare a sevrajului la opioide; COWS).

- Pentru pacienții dependenți de heroină sau opioide cu acțiune pe termen scurt, prima doză de buprenorfină/naloxonă trebuie luată în momentul apariției semnelor de sevraj, însă nu mai devreme de 6 ore de la ultima utilizare de opioide de către pacient.
- Pentru pacienții tratați cu metadonă, doza de metadonă trebuie redusă la maximum 30 mg/zi înainte de începerea tratamentului cu buprenorfină/naloxonă. Timpul lung de înjumătățire plasmatică al metadonei trebuie luat în considerare atunci când se începe administrarea de buprenorfină/naloxonă. Prima doză de buprenorfină/naloxonă trebuie luată doar la apariția semnelor de sindrom de sevraj, însă nu mai devreme de 24 ore după ce pacientul a folosit metadonă. Buprenorfina poate precipita simptomele sindromului de sevraj la pacienții dependenți de metadonă.

<u>Doze</u>

Inițierea tratamentului (inducție)
Doza inițială recomandată pentru adulți și adolescenți de peste 15 ani este de 4 mg/1 mg și poate fi repetată până la o doză maximă de 12 mg/3 mg în ziua 1, pentru a minimiza simptomele de sevraj exagerate și a menține pacientul în tratament.
În timpul inițierii tratamentului, este recomandată supravegherea zilnică a administrării, în scopul asigurării plasării corecte sublinguale a dozei și monitorizării răspunsului pacientului la tratament, pentru a determina ajustarea eficientă a dozei conform efectului clinic.

Stabilizarea dozei și terapia de întreținere
În urma inducției tratamentului în ziua 1, pacientul trebuie stabilizat rapid pe o doză de întreținere adecvată prin titrare pentru a obține o doză care ține pacientul în tratament și suprimă efectele de servaj la opioide și este ghidată de reevaluarea stării clinice și psihologice a pacientului. Doza maximă zilnică unică nu trebuie să depășească buprenorfină 24 mg.

În timpul terapiei de întreținere, poate fi necesară restabilizarea periodică a pacientului pe o nouă doză de întreținere ca răspuns la schimbarea nevoilor pacientului.

Administrare mai rară decât zilnică
După ce s-a obținut o stabilizare satisfăcătoare, frecvența administrării de Suboxone poate fi scăzută până la administrarea o dată la două zile a unei doze de două ori mai mari decât doza zilnică ajustată individual. De exemplu unui pacient stabilizat cu o doză zilnică de 8 mg/2 mg i se poate administra o doză de 16 mg/4 mg o dată la două zile, fără a i se administra nicio doză în celelalte zile. La unii pacienți, după obținerea unei stabilizări satisfăcătoare, frecvența dozei de Suboxone poate fi scăzută la de 3 ori pe săptămână (de exemplu luni, miercuri și vineri). Doza de luni și miercuri trebuie să fie de două ori doza zilnică ajustată individual, iar doza de vineri trebuie să fie de trei ori doza zilnică ajustată individual, fără nicio doză în celelalte zile. Totuși, doza administrată în oricare zi nu trebuie să depășească 24 mg. S-ar putea ca pacienții care necesită o doză zilnică ajustată > 8 mg pe zi să considere acest protocol ca nefiind adecvat.

Întreruperea administrării
După ce s-a obținut o stabilizare satisfăcătoare, dacă pacientul este de acord, doza poate fi redusă treptat până la o doză de întreținere mai mică; în anumite cazuri favorabile, tratamentul poate fi

întrerupt. Faptul că sunt disponibile doze de comprimat sublingual de 2 mg/0,5 mg și 8 mg/2 mg permite o scădere treptată a dozelor. Pentru pacienții care necesită o doză mai mică de buprenorfină, se poate folosi comprimatul sublingual de buprenorfină 0,4 mg. După întreruperea definitivă a tratamentului, pacienții trebuie monitorizați, pentru că este posibil să recidiveze.

Comutarea între buprenorfină și buprenorfină/naloxonă
Când sunt utilizate sublingual, buprenorfina/naloxona și buprenorfina au efecte clinice similare și sunt interschimbabile; însă, înainte de a comuta între buprenorfină/naloxonă și buprenorfină, medicul care prescrie și pacientul trebuie să fie de acord cu schimbarea, iar pacientul trebuie monitorizat în cazul în care apare necesitatea reajustării dozei.

Comutarea între comprimat sublingual și film (dacă este cazul)
Pacienții care comută între comprimatele sublinguale Suboxone și filmul Suboxone trebuie să înceapă cu aceeași doză ca în cazul medicamentului administrat anterior. Cu toate acestea, la comutarea între medicamente poate fi necesară ajustarea dozei. Din cauza biodisponibilității relative potențial mai mari a filmului Suboxone comparativ cu cea a comprimatelor sublinguale Suboxone, pacienții care comută de la comprimate sublinguale la film trebuie monitorizați pentru supradozaj. Cei care comută de la film la comprimate sublinguale trebuie monitorizați pentru sevraj sau alte semne de subdozare. În studiile clinice, farmacocinetica filmului Suboxone nu a prezentat similaritate consecventă cu concentrațiile de dozare respective ale comprimatelor sublinguale Suboxone și ale asocierilor (vezi pct. 5.2). În cazul în care comută între filmul Suboxone și comprimatele sublinguale Suboxone, pacientul trebuie monitorizat în eventualitatea în care este necesară reajustarea dozei. Nu este recomandată combinarea formulelor diferite sau alternarea între film și comprimate sublinguale.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici
Siguranța și eficacitatea buprenorfinei/naloxonei la pacienți cu vârsta de peste 65 ani nu au fost stabilite. Nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Insuficiență hepatică
Deoarece este posibil ca farmacocinetica buprenorfinei/naloxonei să fie modificată la pacienții cu insuficiență hepatică, se recomandă doze inițiale mai mici și o creștere atentă a dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și moderată. Buprenorfina/naloxona este contraindicată la pacienți cu insuficiență hepatică severă. (vezi pct. 4.3 și 5.2).

Insuficiență renală
Nu este necesară ajustarea dozei de buprenorfină/naloxonă la pacienții cu insuficiență renală. Se recomandă prudență în cazul administrării la pacienți cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/minut) (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți
Siguranța și eficacitatea buprenorfinei/naloxonei la copii și adolescenți cu vârsta sub 15 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare
Medicii trebuie să atenționeze pacienții asupra faptului că singura cale de administrare eficace și singură pentru acest medicament este cea sublinguală (vezi pct. 4.4.). Comprimatul trebuie pus sub limbă până când se dizolvă în întregime. Pacienții nu trebuie să înghită sau să consume alimente sau băuturi până când comprimatul nu se dizolvă complet.

Doza poate fi compusă din mai multe comprimate Suboxone de diferite concentrații, acestea putând fi luate toate în același timp sau în două prize; cea de-a doua priză se va lua imediat după ce prima priză s-a dizolvat.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
Insuficiență respiratorie severă.
Insuficiență hepatică severă.
Alcoolism acut sau delirium tremens.
Administrarea concomitentă de opioide antagoniste (naltrexonă, nalmefenă) pentru tratamentul dependenței de alcool sau opioide.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Utilizarea incorectă, abuzul și deturnarea
Buprenorfina poate fi utilizată incorect sau abuziv într-o manieră similară cu cea pentru alte opioide, legale sau ilegale. Printre riscurile utilizării incorecte sau abuzive se numără supradozajul, răspândirea infecțiilor virale cu difuziune hematogenă sau a infecțiilor localizate și sistemice, deprimarea respiratorie și afecțiunile hepatice. Utilizarea incorectă a buprenorfinei de către altcineva decât pacientul vizat face loc unui risc suplimentar pentru noi indivizi dependenți care folosesc buprenorfina ca medicament principal de abuz și poate apărea dacă medicamentul este distribuit pentru utilizare ilegală direct de către pacientul vizat sau dacă medicamentul nu este protejat împotriva furtului.

Tratamentul sub-optimal cu buprenorfină/naloxonă poate determina utilizarea incorectă a medicamentului de către pacient, ducând la supradozaj sau la renunțarea la tratament. Pacientul care ia o doză mai mică de buprenorfină/naloxonă decât cea recomandată poate continua să răspundă la simptomele de sevraj necontrolate, administrându-și singur opioide, alcool etilic sau alte sedativ-hipnotice, precum benzodiazepine.

Pentru a reduce la minimum riscul de utilizare incorectă, abuz sau deturnare, trebuie luate măsurile de precauție corespunzătoare atunci când se prescrie și se administrează buprenorfină, cum sunt evitarea prescrierii mai multor rețete deodată, într-o fază incipientă a tratamentului și efectuarea vizitelor de monitorizare clinică a pacientului care să corespundă necesităților pacientului.

Combinarea buprenorfinei cu naloxonă în Suboxone are scopul de a împiedica utilizarea incorectă sau abuzul de buprenorfină. Utilizarea incorectă intravenoasă sau intranazală de Suboxone este preconizată a fi mai puțin probabilă decât utilizarea individuală a buprenorfinei, deoarece naloxona din acest medicament poate precipita sevrajul indivizilor dependenți de heroină, metadonă sau alți agoniști de opiacee.

Tulburări de respirație în somn
Opioidele pot provoca tulburări de respirație în somn, inclusiv apnee centrală în somn (CSA) și hipoxemie în somn. Utilizarea opiaceelor crește riscul de CSA într-o manieră dependentă de doză. A se lua în considerare scăderea dozei totale de opioide în cazul pacienților care prezintă CSA.

Deprimare respiratorie
Au fost raportate câteva cazuri de deces din cauza deprimării respiratorii, în special în cazul în care buprenorfina a fost utilizată în asociere cu benzodiazepine (vezi pct. 4.5) sau în cazul în care buprenorfina nu a fost administrată conform informațiilor din prescripție. Au fost raportate și decese asociate administrării concomitente de buprenorfină și alte deprimante precum alcoolul sau alte opioide. Dacă buprenorfina este administrată la unii indivizi nedependenți de opioide, care nu tolerează efectele opioidelor, se poate produce o deprimare respiratorie potențial letală.

Acest medicament trebuie utilizat cu precauție la pacienți care suferă de astm bronșic sau insuficiență respiratorie (de exemplu boală pulmonară obstructivă cronică, cord pulmonar, rezervă respiratorie scăzută, hipoxie, hipercapnie, deprimare respiratorie preexistentă sau cifoscolioză [curbare a coloanei vertebrale care poate duce la dispnee]).

Buprenorfina/naloxona poate produce deprimare respiratorie severă, posibil letală, la copii și la persoanele nedependente în cazul ingestiei accidentale sau deliberate. Pacienții trebuie avertizați să

păstreze blisterul în siguranță, să nu deschidă niciodată blisterul în avans, să evite accesul copiilor și al altor membri ai familiei la acesta și să nu ia acest medicament în prezența copiilor. În cazul ingestiei accidentale sau al suspiciunii de ingestie trebuie contactată imediat o unitate de urgență.

Deprimarea SNC

Buprenorfina/naloxona poate cauza somnolență, în special dacă este luată împreună cu alcool sau alte substanțe care deprimă sistemul nervos central (SNC) (cum sunt benzodiazepinele, tranchilizantele, sedativele sau hipnoticele; vezi pct. 4.5 și 4.7).

Riscul administrării concomitente a medicamentelor sedative, cum sunt benzodiazepinele sau medicamentele înrudite
Utilizarea concomitentă a buprenorfinei/naloxonei și a medicamentelor sedative, cum sunt benzodiazepinele sau medicamentele înrudite, poate determina sedare, deprimare respiratorie, comă și deces. Din cauza acestor riscuri, prescrierea concomitentă cu aceste medicamente sedative trebuie rezervată pacienților care nu au opțiuni de tratament alternative. Dacă se ia decizia de a prescrie buprenorfină/naloxonă concomitent cu medicamente sedative, trebuie alese cele mai scăzute doze eficace de medicament sedativ și duratele minime de tratament posibile. Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru depistarea semnelor și simptomelor de deprimare respiratorie și sedare. În acest sens, se recomandă insistent ca pacienții și persoanele care îi îngrijesc să fie informați pentru a fi atenți la aceste simptome (vezi pct. 4.5).

Sindrom serotoninergic
Administrarea concomitentă a Suboxone cu alte medicamente serotoninergice, cum sunt inhibitori ai MAO, inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS), inhibitori ai recaptării serotoninei și noradrenalinei (IRSN) sau antidepresive triciclice, poate determina sindrom serotoninergic, o afecțiune care poate pune viața în pericol (vezi pct. 4.5).
Dacă tratamentul concomitent cu alte medicamente serotoninergice se justifică din punct de vedere clinic, se recomandă observarea cu atenție a pacientului, în special în timpul inițierii tratamentului și al creșterilor dozei.
Printre simptomele sindromului serotoninergic se pot număra modificări ale stării psihice, instabilitate autonomă, tulburări neuromusculare și/sau simptome gastrointestinale.
Dacă se suspectează sindrom serotoninergic, trebuie avută în vedere reducerea dozei sau întreruperea tratamentului, în funcție de severitatea simptomelor.

Dependență
Buprenorfina este un agonist parțial al receptorului opioid μ, iar administrarea cronică produce dependență de tip opioid. Studiile la animal, precum și experiența clinică, au demonstrat că buprenorfina poate produce dependență, însă la un nivel mai scăzut comparativ cu un agonist complet, cum este morfina.

Întreruperea bruscă a tratamentului nu este recomandată, deoarece ar putea determina un sindrom de sevraj care ar putea avea un debut tardiv.

Hepatită și evenimente hepatice
Au fost raportate cazuri de leziuni hepatice acute la dependenții de opioide, atât în studii clinice, cât și în raportările de reacții adverse în urma punerii pe piață. Tulburările variază de la creșteri asimptomatice tranzitorii ale valorilor transaminazelor hepatice, la raportări de cazuri de insuficiență hepatică, necroză hepatică, sindrom hepatorenal, encefalopatie hepatică și deces. În multe cazuri, prezența unei afectări mitocondriale pre-existente (boală genetică, anomalii ale enzimelor hepatice, infecții cu virusul hepatic B sau C, abuz de alcool, anorexie, utilizarea concomitentă a unui alt medicament cu potențial hepatotoxic) și continuarea utilizării de medicamente intravenoase pot avea un rol cauzativ sau favorizant. Acești factori subiacenți trebuie luați în considerare înainte de a prescrie buprenorfină/naloxonă și în timpul tratamentului. Atunci când se suspectează un eveniment hepatic, este necesară o evaluare biologică și etiologică suplimentară. În funcție de rezultate, medicamentul poate fi întrerupt cu prudență, astfel încât să se prevină apariția simptomelor de sevraj și

revenirea la utilizarea de medicamente ilegale. Dacă se continuă tratamentul, funcția hepatică trebuie monitorizată atent.

Precipitarea sindromului de sevraj la opioide
Când se începe tratamentul cu buprenorfină/naloxonă, medicul trebuie să ia în considerare profilul agonist parțial al buprenorfinei și faptul că aceasta poate precipita apariția sindromului de sevraj la pacienții dependenți de opioide, în special dacă este administrată la mai puțin de 6 ore de la ultima doză de heroină sau de alt opioid cu durată scurtă de acțiune, sau dacă este administrată la mai puțin de 24 ore după ultima doză de metadonă. Pacienții trebuie să fie monitorizați în timpul perioadei de comutare de la buprenorfină sau metadonă la buprenorfină/naloxonă, deoarece s-au raportat simptome de sevraj. Pentru a evita precipitarea simptomelor de sevraj, trebuie efectuată inducția de buprenorfină/naloxonă atunci când devin evidente primele semne obiective de sevraj (vezi pct. 4.2).

Simptomele de sevraj pot fi asociate și cu o dozare sub-optimală.

Insuficiență hepatică:
Efectele insuficienței hepatice asupra farmacocineticii buprenorfinei și naloxonei au fost evaluate într-un studiu efectuat după punerea pe piață. Atât buprenorfina, cât și naloxona sunt metabolizate intens în ficat și s-a constatat că nivelurile plasmatice au fost ridicate atât pentru buprenorfină, cât și pentru naloxonă la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă comparativ cu subiecții sănătoși. Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome ale precipitării sevrajului în urma întreruperii administrării opioidelor, toxicitate sau supradozaj cauzate de creșterea nivelului de naloxonă și/sau buprenorfină.

Înainte de începerea tratamentului, se recomandă efectuarea de teste ale funcției hepatice inițiale și documentarea statusului legat de hepatitele virale. Pacienții cu hepatită virală cărora li se administrează concomitent alte medicamente (vezi pct. 4.5) și/sau au disfuncții hepatice prezintă risc mai ridicat de leziuni hepatice. Se recomandată monitorizarea periodică a funcției hepatice (vezi pct. 4.4).

Buprenorfina/naloxona trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (vezi pct. 4.3 și 5.2). Buprenorfina/naloxona este contraindicată la pacienți cu insuficiență hepatică severă.

Insuficiență renală
Eliminarea renală poate fi prelungită, având în vedere că 30 % din doza administrată este eliminată pe cale renală. Metaboliții buprenorfinei se acumulează la pacienții cu insuficiență renală. Se recomandă dozarea cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei <30 ml/minut) (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Inhibitori ai CYP3A4
Medicamentele care inhibă enzima CYP3A4 pot cauza creșterea concentrațiilor plasmatice de buprenorfină. Poate fi necesară o reducere a dozei de buprenorfină/naloxonă. La pacienții care urmează deja tratament cu inhibitori de CYP3A4, doza de buprenorfină/naloxonă trebuie crescută atent, deoarece pentru acești pacienți poate fi suficientă o doză redusă (vezi pct. 4.5).

Efecte ale clasei de medicamente
Opioidele pot produce hipotensiune arterială ortostatică la pacienții tratați ambulator.

Opioidele pot crește presiunea lichidului cefalorahidian, fapt care poate produce convulsii, motiv pentru care opioidele trebuie utilizate cu precauție la pacienții cu traumatisme craniene, leziuni intracraniene, alte circumstanțe în care presiunea lichidului cefalorahidian poate fi crescută, sau la pacienții cu antecedente de convulsii.

Opioidele trebuie utilizate cu precauție la pacienții cu hipotensiune arterială, hipertrofie a prostatei sau cu stenoză uretrală.

Mioza indusă de opioide, modificările stării de conștiență sau modificările de percepție a durerii ca simptom al bolii pot interfera cu evaluarea pacientului sau pot complica stabilirea diagnosticului sau evoluția clinică a bolilor asociate.

Opioidele trebuie utilizate cu precauție la pacienții cu mixedem, hipotiroidism sau la cei cu insuficiență corticală adrenergică (de exemplu boală Addison).

Opioidele s-au dovedit a crește presiunea intracoledociană și trebuie utilizate cu atenție la pacienții cu disfuncție a tractului biliar.

Opioidele trebuie utilizate cu precauție la pacienții vârstnici sau debilitați.

Utilizarea concomitentă a inhibitorilor monoaminoxidazei (IMAO) ar putea exacerba efectele opioidelor, pe baza experienței cu morfina (vezi pct. 4.5).

Excipienți
Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament. Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

Copii și adolescenți

Utilizare la adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 15 și < 18 ani)
Din cauza lipsei de date la adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 15 și < 18 ani), pacienții din această grupă de vârstă trebuie monitorizați mai îndeaproape pe parcursul tratamentului.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Buprenorfina/naloxona nu trebuie luată în asociere cu:

- Băuturi alcoolice sau medicamente ce conțin alcool, deoarece alcoolul amplifică efectul sedativ al buprenorfinei (vezi pct. 4.7).

Suboxone trebuie utilizată cu prudență în cazul administrării concomitente cu:

- Sedative, cum sunt benzodiazepinele sau medicamentele înrudite
  Utilizarea concomitentă a opioidelor cu medicamente sedative, cum sunt benzodiazepinele sau medicamentele înrudite, determină creșterea riscului de sedare, deprimare respiratorie, comă și deces din cauza efectului aditiv de deprimare a SNC. Trebuie limitate doza și durata utilizării concomitente a medicamentelor sedative (vezi pct. 4.4). Pacienții trebuie preveniți că este extrem de periculos să își autoadministreze benzodiazepine neprescrise atunci când iau acest produs și trebuie, de asemenea, atenționați să utilizeze benzodiazepine concomitent cu acest produs doar conform instrucțiunilor medicului (vezi pct. 4.4).

- Administrarea concomitentă de Suboxone cu gabapentinoizi (gabapentină și pregabalină) poate conduce la deprimare respiratorie, hipotensiune arterială, sedare profundă, comă sau deces (vezi pct. 4.4).

- Alte deprimante ale sistemului nervos central, alți derivați de opioide (de exemplu metadona, analgezicele și antitusivele), anumite antidepresive, antagoniști sedativi ai receptorului H1, barbiturice, anxiolitice, altele decât benzodiazepinele, neurolepticele, clonidina și substanțele înrudite: aceste asocieri accentuează deprimarea sistemului nervos central. Nivelul redus al vigilenței poate face periculoasă conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor.

- În plus, analgezia adecvată poate fi dificil de obținut în condițiile administrării unui agonist opioid complet la pacienți care primesc buprenorfină/naloxonă. Există riscul supradozării cu un

agonist complet, în special atunci când se încearcă depășirea efectelor parțial agoniste ale buprenorfinei sau atunci când nivelul plasmatic al buprenorfinei scade.

- Medicamente serotoninergice, cum sunt inhibitori ai MAO, inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS), inhibitori ai recaptării serotoninei și noradrenalinei (IRSN) sau antidepresive triciclice, întrucât riscul de sindrom serotoninergic, o afecțiune care poate pune viața în pericol, este crescut (vezi pct. 4.4).
- Naltrexona și nalmefena sunt antagoniști opioizi care pot bloca efectele farmacologice ale buprenorfinei. Administrarea concomitentă în timpul tratamentului cu buprenorfină/naloxonă este contraindicată, ca urmare a interacțiunii potențial periculoase care poate precipita un debut brusc al simptomelor prelungite și intense ale sevrajului la opioide (vezi cap. 4.3).

- Inhibitori ai CYP3A4: un studiu al interacțiunii dintre buprenorfină și ketoconazol (un inhibitor potent al CYP3A4), a avut ca rezultat creșterea Cmax și ASC (aria de sub curbă) a buprenorfinei (aproximativ 50 % și respectiv 70 %) și într-o măsură mai mică, a norbuprenorfinei. Pacienții tratați cu Suboxone trebuie monitorizați atent și poate fi necesară reducerea dozei dacă este asociată cu inhibitori potenți ai CYP3A4 (de exemplu: inhibitori de protează precum ritonavir, nelfinavir sau indinavir sau antifungice azolice, precum ketoconazolul sau itraconazolul, antibioticele macrolide).

- Inductori ai CYP3A4: Utilizarea concomitentă a inductorilor CYP3A4 cu buprenorfină poate reduce concentrațiile plasmatice de buprenorfină, determinând un tratament posibil suboptimal al dependenței opioide cu buprenorfină. Se recomandă ca pacienții tratați cu buprenorfină/naloxonă să fie atent monitorizați atent în cazul administrării concomitente de inductori (de exemplu fenobarbital, carbamazepină, fenitoină, rifampicină). Poate fi necesară ajustarea corespunzătoare a dozei de buprenorfină sau de inductor CYP3A4.

- Conform experienței cu morfină, utilizarea concomitentă a inhibitorilor de monoaminoxidază (IMAO) poate exacerba efectele opioidelor.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea buprenorfinei/naloxonei la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om nu este cunoscut.

Spre sfârșitul sarcinii, buprenorfina poate induce deprimare respiratorie la nou-născut, chiar și după o perioadă scurtă de administrare. Administrarea pe termen lung de buprenorfină în timpul ultimelor trei luni de sarcină poate determina sindrom de sevraj la nou-născut (de exemplu hipertonie, tremor neonatal, agitație neonatală, mioclonus sau convulsii). Sindromul apare în general cu o întârziere de câteva ore până la câteva zile după naștere.

Ca urmare a timpului de înjumătățire plasmatică lung al buprenorfinei, la finalul sarcinii trebuie luată în considerare monitorizarea nou-născutului timp de câteva zile pentru a preveni riscul de deprimare respiratorie sau de sindrom de sevraj la nou-născut.

În plus, utilizarea de buprenorfină/naloxonă în timpul sarcinii trebuie evaluată de către medic. Buprenorfina/naloxona trebuie utilizată în timpul sarcinii numai dacă beneficiul potențial depășește riscul potențial pentru făt.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă naloxona se excretă în laptele uman. Buprenorfina și metaboliții acesteia se excretă în laptele uman. La șobolan, s-a constatat că buprenorfina inhibă secreția lactată. De aceea, alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu Suboxone.

Fertilitatea
Studiile la animale au evidențiat o reducere a fertilității la femele în cazul unor doze mari (expunere sistemică >2,4 ori decât expunerea umană la doza maximă recomandată de buprenorfină 24 mg, pe baza ASC, vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Buprenorfina/naloxona are influență mică până la moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje atunci când este administrată pacienților dependenți de opioide. Acest medicament poate determina somnolență, amețeli sau tulburări de gândire, în special în perioada de inducție a tratamentului și de ajustare a dozei. Dacă se administrează în asociere cu alcool etilic sau cu deprimante ale sistemului nervos central, este posibil ca efectul să fie mai accentuat (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Pacienții trebuie atenționați cu privire la condusul vehiculelor sau folosirea de utilaje, în cazul în care buprenorfina/naloxona le-ar putea afecta capacitatea de a se angaja în asemenea activități.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță
Cele mai frecvente reacții adverse legate de acest tratament raportate în timpul studiilor clinice pivot au fost constipația și simptomele asociate în mod frecvent cu sevrajul (adică insomnie, cefalee, greață, hiperhidroză și durere). Au fost considerate grave și unele raportări de convulsii, vărsături, diaree și valori crescute ale testelor funcției hepatice.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Tabelul 1 rezumă reacțiile adverse raportate în cadrul studiilor clinice pivot în care 342 din 472 pacienți (72,5%) au raportat reacții adverse și reacțiile adverse raportate în supravegherea după punerea pe piață.

Frecvența reacțiilor adverse posibile enumerate mai jos este definită folosind convenția următoare: foarte frecvente (≥1/10), frecvente (≥1/100 și <1/10), mai puțin frecvente (≥1/1000 și <1/100), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 1: Reacții adverse legate de tratament raportate în cercetările clinice cu buprenorfină/naloxonă și în supravegherea după punerea pe piață

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări		Gripă Infecție Faringită Rinită	Infecție a tractului urinar Infecție vaginală	
Tulburări hematologice și limfatice			Anemie Leucocitoză Leucopenie Limfadenopatie Trombocitopenie	
Tulburări ale sistemului imunitar			Hipersensibilitate	Șoc anafilactic
Tulburări metabolice și de nutriție			Scădere a apetitului alimentar Hiperglicemie Hiperlipidemie	

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
			Hipoglicemie	
Tulburări psihice	Insomnie	Anxietate Depresie Scăderea libidoului Nervozitate Tulburări de gândire	Vise neobișnuite Agitație Apatie Depersonalizare Dependență de droguri Stare euforică Ostilitate	Halucinații
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Migrenă Amețeală Hipertonie Parestezie Somnolență	Amnezie Hiperchinezie Criză convulsivă Tulburări de vorbire Tremor	Encefalopatie hepatică Sincopă
Tulburări oculare		Ambliopie Tulburări lacrimale	Conjunctivită Mioză	
Tulburări acustice și vestibulare				Vertij
Tulburări cardiace			Angină pectorală Bradicardie Infarct miocardic Palpitații Tahicardie	
Tulburări vasculare		Hipertensiune arterială Vasodilatare	Hipotensiune arterială	Hipotensiune arterială ortostatică
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Tuse	Astm Dispnee Căscat	Bronhospasm Deprimare respiratorie
Tulburări gastro-intestinale	Constipație, Greață	Durere abdominală Diaree Dispepsie, Flatulență Vărsături	Ulcerație bucală Modificarea culorii limbii	Carii dentare
Tulburări hepatobiliare				Hepatită Hepatită acută Icter Necroză hepatică Sindrom hepatorenal
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Hiperhidroză	Prurit Erupție cutanată tranzitorie Urticarie	Acnee Alopecie Dermatită exfoliativă Xerodermie Noduli	Angioedem
Tulburări musculo-		Dorsalgie Artralgie	Artrită	

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
scheletice și ale țesutului conjunctiv		Spasme musculare Mialgie		
Tulburări renale și ale căilor urinare		Anomalii urinare	Albuminurie Disurie Hematurie Nefrolitiază Retenție urinară	
Tulburări ale aparatului genital și sânului		Disfuncție erectilă	Amenoree Tulburări de ejaculare Menoragie Metroragie	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Sindrom de sevraj	Astenie Durere toracică Frisoane Pirexie Stare generală de rău Dureri Edem periferic	Hipotermie	Sindromul de sevraj al nou-născutului
Investigații diagnostice		Teste anormale ale funcției hepatice Scădere ponderală	Creșterea concentrației creatininei în sânge	Transaminaze crescute
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate		Leziuni	Accident vascular cerebral cauzat de căldură	

Descrierea reacțiilor adverse selectate
În cazul unor utilizări intravenoase incorecte, unele reacții adverse sunt atribuite mai degrabă unei acțiuni de utilizare incorectă decât faptul că pentru medicament au fost raportate reacții locale, uneori septice (abces, celulită) și hepatită acută cu potențial grav, precum și alte infecții cum sunt pneumonia sau endocardita (vezi pct. 4.4).

La pacienții cu dependență de droguri semnificativă, administrarea inițială de buprenorfină poate produce un sindrom de sevraj similar cu cel asociat cu naloxona (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate
Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Simptome
Deprimarea respiratorie ca rezultat al deprimării sistemului nervos central este principalul simptom ce necesită intervenție în cazul unui supradozaj, deoarece poate duce la stop respirator și deces. Semnele

supradozajului pot include, de asemenea, somnolență, ambliopie, mioză, hipotensiune arterială, greață, vărsături și/sau tulburări de vorbire.

Abordare terapeutică
Trebuie luate măsuri suportive generale, inclusiv monitorizarea atentă a statusului respirator și cardiac al pacientului. Trebuie instituit tratamentul simptomatic al deprimării respiratorii și luate măsurile standard de terapie intensivă. Trebuie asigurate o cale respiratorie accesibilă și o ventilație asistată sau controlată. Pacientul trebuie transferat într-un mediu în care sunt disponibile echipamente complete de resuscitare.

Dacă pacientul vomită, trebuie luate măsuri pentru a preveni aspirarea vomei.

Este recomandată utilizarea unui antagonist opioid (spre exemplu naloxonă), în pofida efectului modest pe care l-ar putea avea în ameliorarea simptomelor respiratorii determinate de buprenorfină, comparativ cu efectele sale în cazul opioizilor agoniști compleți.

Dacă este utilizată naloxona, trebuie luată în considerare durata lungă de acțiune a buprenorfinei atunci când se stabilește durata tratamentului și a supravegherii medicale necesare pentru dispariția efectelor supradozajului. Naloxona poate fi eliminată mai rapid decât buprenorfina, permițând remisia simptomelor anterioare ale supradozajului cu buprenorfină controlat, astfel încât poate fi necesară o perfuzie continuă. Dacă perfuzia nu este posibilă, poate fi necesară dozarea repetată a naloxonei. Vitezele de perfuzie intravenoasă trebuie titrate în funcție de răspunsul pacientului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte medicamente pentru sistemul nervos, medicamente folosite pentru dependență, codul ATC: N07BC51.

Mecanism de acțiune
Buprenorfina este un opioid agonist/antagonist parțial care se leagă de receptorii opioizi cerebrali μ (miu) și κ (kappa). Activitatea sa în cadrul tratamentului de întreținere opioid este atribuită disocierii sale lente de receptorii μ care, pe o perioadă prelungită, ar putea diminua nevoia de medicamente a pacienților dependenți.

Efectele de limitare ale agoniștilor opioizi au fost observate în studii de farmacologie clinică la persoane dependente de opioide.

Naloxona este un antagonist al receptorilor opioizi μ. Când se administrează oral sau sublingual în doze uzuale la pacienții cu sindrom de sevraj la opioide, naloxona prezintă puține efecte farmacologice sau deloc, datorită metabolizării sale aproape complete la nivelul primului pasaj hepatic. Totuși, când se administrează intravenos la persoane dependente de opioide, prezența naloxonei în Suboxone produce efecte antagoniste opioide marcate și sindrom de sevraj la opioide, împiedicând astfel abuzul intravenos.

Eficacitate și siguranță clinică
Datele privind eficacitatea și siguranța buprenorfinei/naloxonei provin în primul rând dintr-un studiu clinic cu durată de un an, incluzând compararea randomizată, în regim dublu orb, cu durată de 4 săptămâni, a buprenorfinei/naloxonei, a buprenorfinei și placebo, urmată de un studiu privind siguranța, cu durată de 48 de săptămâni pentru buprenorfină/naloxonă. În acest studiu, 326 subiecți dependenți de heroină au fost repartizați în mod aleatoriu pentru a li se administra fie buprenorfină/naloxonă 16 mg pe zi, fie buprenorfină 16 mg pe zi, fie placebo. Pentru subiecții randomizați la oricare dintre tratamentele active, s-a început cu administrarea unui comprimat de buprenorfină 8 mg în ziua 1, urmat de buprenorfină 16 mg (două comprimate de 8 mg) în ziua 2. În ziua 3, pacienții randomizați pentru a li se administra buprenorfină/naloxonă au fost trecuți la

comprimatul combinat. Subiecții au fost consultați zilnic la clinică (de luni până vineri) pentru administrarea dozelor și evaluarea eficacității. Pentru perioada week-end-urilor, li s-au furnizat dozele pentru acasă. Comparația principală din studiu a fost evaluarea eficacității buprenorfinei și buprenorfinei/naloxonei individual față de placebo. Procentajul de probe de urină recoltate de trei ori pe săptămână, care au fost negative pentru opioide care nu aparțin studiului, a fost statistic mai mare atât pentru buprenorfină/naloxonă versus placebo ($p < 0,0001$), cât și pentru buprenorfină versus placebo ($p < 0,0001$).

Într-un studiu în regim dublu-orb, dublu-placebo, cu grupe paralele, care a comparat soluția etanolică de buprenorfină cu o substanță activă de control agonistă complet, 162 subiecți au fost repartizați aleatoriu să primească soluție etanolică sublinguală de buprenorfină de 8 mg/zi (o doză care este aproximativ comparabilă cu o doză de 12 mg/zi de buprenorfină/naloxonă) sau două doze relativ mici de substanță activă de control, una dintre ele suficient de mică pentru a servi drept alternativă la placebo, în timpul unei faze de inducție de 3 – 10 zile, unei faze de întreținere de 16 săptămâni și unei faze de detoxifiere de 7 săptămâni. Doza de buprenorfină a fost crescută până la doza de întreținere până în ziua 3; dozele de control activ au fost crescute în mod mai treptat. Pe baza continuării tratamentului și a procentajului de probe de urină recoltate de trei ori pe săptămână, negative pentru opioide care nu aparțin studiului, buprenorfina a fost mai eficientă decât substanța de control în doză mică în ceea ce privește continuarea tratamentului de către dependenții de heroină și reducerea utilizării de către aceștia a opioidelor în timpul tratamentului. Eficacitatea buprenorfinei, în doză de 8 mg pe zi, a fost similară cu cea a substanței active de control în doză moderată, dar echivalența nu a fost demonstrată.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Buprenorfina

Absorbție
În cazul administrării pe cale orală, buprenorfina este supusă metabolizării de prim pasaj prin N-dezalchilare și glucuronoconjugare la nivelul intestinului subțire și al ficatului. De aceea, utilizarea acestui medicament pe cale orală este inadecvată.

Concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse în 90 minute după administrarea sublinguală. Concentrațiile plasmatice de buprenorfină au crescut odată cu creșterea dozei sublinguale de buprenorfină/naloxonă. Atât valoarea C_{max}, cât și ASC pentru buprenorfină au crescut odată cu creșterea dozei (în intervalul 4-16 mg), deși creșterea a fost mai mică decât proporțională cu doza.

Tabelul 2. Parametrii farmacocinetici medii ai buprenorfinei

Parametrul farmacocinetic	**Suboxone 4 mg**	**Suboxone 8 mg**	**Suboxone 16 mg**
C_{max} ng/ml	1,84 (39)	3,0 (51)	5,95 (38)
ASC_{0-48} oră ng/ml	12,52 (35)	20,22 (43)	34,89 (33)

Tabelul 3. Modificările parametrilor farmacocinetici ai filmului Suboxone administrat sublingual sau bucal prin comparație cu comprimatul sublingual Suboxone

Doză	Parametrul FC	**Creșterea concentrației de buprenorfină**			Parametrul FC	**Creșterea concentrației de naloxonă**		
		Film sublingual comparativ cu comprimat sublingual	Film bucal comparativ cu comprimat sublingual	Film bucal comparativ cu film sublingual		Film sublingual comparativ cu comprimat sublingual	Film bucal comparativ cu comprimat sublingual	Film bucal comparativ cu film sublingual
1 × 2 mg/0,5 mg	C_{max}	22 %	25 %	-	C_{max}	-	-	-
	$ASC_{0\text{-last}}$	-	19 %	-	$ASC_{0\text{-last}}$	-	-	-
2 × 2 mg/0,5 mg	C_{max}	-	21 %	21 %	C_{max}	-	17 %	21 %
	$ASC_{0\text{-last}}$	-	23 %	16 %	$ASC_{0\text{-last}}$	-	22 %	24 %
1 × 8 mg/2 mg	C_{max}	28 %	34 %	-	C_{max}	41 %	54 %	-
	$ASC_{0\text{-last}}$	20 %	25 %	-	$ASC_{0\text{-last}}$	30 %	43 %	-
1 × 12 mg/3 mg	C_{max}	37 %	47 %	-	C_{max}	57 %	72 %	9 %
	$ASC_{0\text{-last}}$	21 %	29 %	-	$ASC_{0\text{-last}}$	45 %	57 %	-
1 × 8 mg/2 mg plus 2 × 2 mg/0,5 mg	C_{max}	-	27 %	13 %	C_{max}	17 %	38 %	19 %
	$ASC_{0\text{-last}}$	-	23 %	-	$ASC_{0\text{-last}}$	-	30 %	19 %

Nota 1. „–” înseamnă că nu există modificări atunci când intervalele de încredere de 90 % pentru rapoartele mediei geometrice ale valorilor C_{max} și $ASC_{0\text{-last}}$ sunt între limitele de 80 % și 125 %.
Nota 2. Nu există date pentru filmul cu concentrația de 4 mg/1 mg; compoziția acestuia este proporțională cu cea a filmului cu concentrația de 2 mg/0,5 mg și are aceeași dimensiune ca 2 filme cu concentrația de 2 mg/0,5 mg.

Distribuție
Absorbția buprenorfinei este urmată de o fază de distribuție rapidă (timp de înjumătățire plasmatică prin distribuție între 2 și 5 ore).

Buprenorfina este foarte lipofilă, ceea ce duce la pătrunderea rapidă în bariera sânge-creier. Buprenorfina se leagă de proteine în proporție de aproximativ 96 %, în principal de globulina alfa și beta.

Metabolizare
Buprenorfina este în principal metabolizată prin N-dezalchilare de izoenzima microzomală hepatică CYP3A4. Molecula parentală și metabolitul dezalchilat principal, norbuprenorfina, trec printr-un proces ulterior de glucuronidare. Norbuprenorfina se leagă de receptorii de opioide *in vitro*, însă nu se știe dacă norbuprenorfina contribuie la efectul general al buprenorfinei/naloxonei.

Eliminare
Eliminarea buprenorfinei este bi- sau tri-exponențială și are un timp de înjumătățire plasmatică de 32 ore.
Buprenorfina este excretată în fecale (~70 %) prin excreția biliară a metaboliților glucuronoconjugați, iar restul (~ 30 %) este excretată în urină.

Liniaritate/Non-liniaritate
Parametrii C_{max} și ASC ai buprenorfinei au avut o creștere liniară odată cu creșterea dozei (în intervalul 4-16 mg), deși creșterea nu a fost direct proporțională cu doza.

Naloxona

Absorbție și distribuție
După administrarea sublinguală de buprenorfină/naloxonă, concentrațiile plasmatice ale naloxonei sunt reduse și scad rapid. Concentrațiile plasmatice maxime medii ale naloxonei au fost prea mici pentru a evalua proporționalitatea cu doza.
Nu există indicii că naloxona influențează farmacocinetica buprenorfinei, și atât comprimatele sublinguale de buprenorfină, cât și filmul sublingual de buprenorfină/naloxonă determină concentrații plasmatice similare de buprenorfină.

Distribuție
Naloxona se leagă de proteine în proporție de aproximativ 45 %, în principal de albumină.

Metabolizare
Naloxona este metabolizată în ficat, în special prin glucuronoconjugare, și este excretată în urină. Naloxona trece printr-un proces de glucuronidare directă în naloxonă 3-glucuronidă, precum și prin N-dezalchilare și reducerea grupului 6-oxo.

Eliminare
Naloxona este excretată în urină, având un timp mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare între 0,9 și 9 ore.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici:
Nu sunt disponibile date farmacocinetice la pacienții vârstnici.

Insuficiență renală
Eliminarea pe cale renală joacă un rol relativ minor (~30 %) în eliminarea totală a buprenorfinei/naloxonei. Nu este necesară ajustarea dozei în raport cu funcția renală, însă se recomandă prudență în cazul administrării la subiecți cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.3).

Insuficiență hepatică
Efectele insuficienței hepatice asupra farmacocineticii buprenorfinei și naloxonei au fost evaluate într-un studiu efectuat după punerea pe piață.

Tabelul 4 prezintă rezultatele unui studiu clinic la care expunerea la buprenorfină și naloxonă a fost determinată după administrarea unui comprimat sublingual de buprenorfină/naloxonă 2,0/0,5 mg la subiecții sănătoși și la subiecții cu diferite grade de insuficiență hepatică.

Tabelul 4. Efectul insuficienței hepatice asupra parametrilor farmacocinetici ai buprenorfinei și naloxonei ca urmare a administrării Suboxone (modificări relative la pacienții sănătoși)

Parametrul FC	**Insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh Clasa A) (n = 9)**	**Insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh Clasa B) (n = 8)**	**Insuficiență hepatică severă (Child-Pugh Clasa C) (n = 8)**
Buprenorfina			
C_{max}	Creștere de 1,2 ori	Creștere de 1,1 ori	Creștere de 1,7 ori
ASC_{ultima}	Similar la control	Creștere de 1,6 ori	Creștere de 2,8 ori
Naloxona			
C_{max}	Similar la control	Creștere de 2,7 ori	Creștere de 11,3 ori
ASC_{ultima}	Creștere de 0,2 ori	Creștere de 3,2 ori	Creștere de 14,0 ori

În concluzie, expunerea plasmatică a buprenorfinei a crescut de aproximativ 3 ori la pacienții cu insuficiență hepatică severă, în timp ce expunerea plasmatică a naloxonei a crescut de 14 ori la insuficiența hepatică severă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Asocierea de buprenorfină și naloxonă a fost investigată în studii de toxicitate acută și cu doze repetate (până la 90 zile la șobolan), la animale. Nu s-a observat nicio amplificare sinergică a efectelor toxice. Reacțiile adverse au fost cauzate de activitatea farmacologică cunoscută a substanțelor cu efect agonist și/sau antagonist opioid.

Asocierea (4:1) de clorhidrat de buprenorfină și clorhidrat de naloxonă nu a avut niciun efect mutagen într-un test de mutații bacteriene (testul Ames) și niciun efect clastogen într-un test citogenetic *in vitro* pe limfocite umane sau într-un test intravenos pe micronuclei la șobolan.

Studiile asupra funcției de reproducere pentru administrarea pe cale orală de buprenorfină: naloxonă (raport 1:1) au evidențiat apariția embrioletalității la șobolan în prezența toxicității materne la toate dozele. Cea mai mică doză studiată a reprezentat expuneri multiple de 1 ori pentru buprenorfină și de 5 ori pentru naloxonă, față de doza terapeutică maximă la om, calculată ca mg/m^2. Nu s-au observat efecte toxice asupra dezvoltării la iepure la doze toxice materne. Mai mult, nu au fost înregistrate efecte teratogene nici la șobolan, nici la iepure. Nu s-a efectuat un studiu peri-postnatal cu buprenorfină/naloxonă; totuși, administrarea pe cale orală de doze mari de buprenorfină la femele și pe parcursul gestației și alăptării a dus la dificultăți de parturiție (posibil ca urmare a efectului sedativ al buprenorfinei), la o mortalitate neonatală crescută și la o ușoară întârziere în ceea ce privește dezvoltarea unor anumite funcții neurologice (reflexul de redresare pe suprafață și reflexul de tresărire) la șobolanii nou-născuți.

Administrarea de buprenorfină/naloxonă în dieta șobolanilor, în doză de 500 ppm sau mai mare, a determinat o reducere a fertilității, evidențiată prin scăderea ratelor de concepție la femele. O doză de 100 ppm în dietă (expunerea la buprenorfină fiind estimată la aproximativ 2,4 ori față de doza umană de 24 mg buprenorfină/naloxonă pe baza ASC, concentrațiile plasmatice de naloxonă au fost sub limita de detecție la șobolan) nu a prezentat nicio reacție adversă asupra fertilității femelelor.

A fost efectuat un studiu de carcinogenitate la șobolan cu buprenorfină/naloxonă în doze de 7 mg/kg și zi, 30 mg/kg și zi și 120 mg/kg și zi, cu expunere estimată ca fiind multiplu de 3 ori până la de 75 ori față de o doză umană sublinguală zilnică de 16 mg, calculată ca mg/m^2. În toate grupurile de dozaje au fost observate creșteri semnificative statistic ale incidenței adenoamelor benigne ale celulelor interstițiale testiculare (celule Leydig).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat
Manitol
Amidon de porumb
Povidonă K 30
Acid citric anhidru
Citrat de sodiu
Stearat de magneziu
Acesulfam de potasiu
Aromă naturală de lămâie și lime

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

7 comprimate în ambalaje blister de hârtie/aluminiu/nailon/aluminiu/PVC.
28 comprimate în ambalaje blister de hârtie/aluminiu/nailon/aluminiu/PVC.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublin 2
D02 DK44
Irlanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

Suboxone 8 mg/2 mg comprimate sublinguale
EU/1/06/359/003
EU/1/06/359/004

Suboxone 16 mg/4 mg comprimate sublinguale
EU/1/06/359/005
EU/1/06/359/006

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 26 septembrie 2006
Data ultimei reînnoiri: 16 septembrie 2011

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente https://www.ema.europa.eu.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

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

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Suboxone 2 mg/0,5 mg film sublingual
Fiecare film conține buprenorfină (buprenorphine) 2 mg (sub formă de clorhidrat) și naloxonă (naloxone) 0,5 mg (sub formă de clorhidrat dihidrat).
Excipienți cu efect cunoscut
Fiecare film conține maltitol lichid 5,87 mg și galben amurg 0,01 mg (E110).

Suboxone 4 mg/1 mg film sublingual
Fiecare film conține buprenorfină (buprenorphine) 4 mg (sub formă de clorhidrat) și naloxonă (naloxone) 1 mg (sub formă de clorhidrat dihidrat).
Excipienți cu efect cunoscut
Fiecare film conține maltitol lichid 11,74 mg și galben amurg 0,02 mg (E110).

Suboxone 8 mg/2 mg film sublingual
Fiecare film conține buprenorfină (buprenorphine) 8 mg (sub formă de clorhidrat) și naloxonă (naloxone) 2 mg (sub formă de clorhidrat dihidrat).
Excipienți cu efect cunoscut
Fiecare film conține maltitol lichid 6,02 mg și galben amurg 0,02 mg (E110).

Suboxone 12 mg/3 mg film sublingual
Fiecare film conține buprenorfină (buprenorphine) 12 mg (sub formă de clorhidrat) și naloxonă (naloxone) 3 mg (sub formă de clorhidrat dihidrat).
Excipienți cu efect cunoscut
Fiecare film conține maltitol lichid 9,03 mg și galben amurg 0,02 mg (E110).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Film sublingual

Suboxone 2 mg/0,5 mg film sublingual
2 mg/0,5 mg film dreptunghiular portocaliu de dimensiuni nominale 22,0 mm × 12,8 mm, cu „N2” imprimat cu cerneală albă.

Suboxone 4 mg/1 mg film sublingual
4 mg/1 mg film dreptunghiular portocaliu de dimensiuni nominale 22,0 mm × 25,6 mm, cu „N4” imprimat cu cerneală albă.

Suboxone 8 mg/2 mg film sublingual
8 mg/2 mg film dreptunghiular portocaliu de dimensiuni nominale 22,0 mm × 12,8 mm, cu „N8” imprimat cu cerneală albă.

Suboxone 12 mg/3 mg film sublingual
12 mg/3 mg film dreptunghiular portocaliu de dimensiuni nominale 22,0 mm × 19,2 mm, cu „N12” imprimat cu cerneală albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratament de substituție pentru dependența de medicamente opioide, în cadrul tratamentului medical, social și psihologic. Scopul componentei naloxonă este de a împiedica utilizarea intravenoasă incorectă. Suboxone este indicat utilizării la adulți și adolescenți cu vârsta de peste 15 ani, care au acceptat să fie tratați pentru dependență.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie să fie supravegheat de către un medic cu experiență în gestionarea toxicomaniei/dependenței de opioide.

Precauții care trebuie luate înainte de inducție
Înainte de inițierea tratamentului, trebuie luat în considerare tipul de dependență de opioide (adică opioide cu acțiune pe termen lung sau scurt), durata de timp scursă de la ultima utilizare de opioide și gradul dependenței de opioide. Pentru a evita precipitarea sevrajului, inducția cu buprenorfină/naloxonă sau doar cu buprenorfină trebuie efectuată doar atunci când sunt evidente semne clare și obiective de sevraj (demonstrate de un scor care indică sevraj ușor până la moderat pe Scala clinică de evaluare a sevrajului la opioide; COWS).

- Pentru pacienții dependenți de heroină sau opioide cu acțiune pe termen scurt, prima doză de buprenorfină/naloxonă trebuie luată în momentul apariției semnelor de sevraj, însă nu mai devreme de 6 ore de la ultima utilizare de opioide de către pacient.
- Pentru pacienții tratați cu metadonă, doza de metadonă trebuie redusă la maximum 30 mg/zi înainte de începerea tratamentului cu buprenorfină/naloxonă. Timpul lung de înjumătățire plasmatică al metadonei trebuie luat în considerare atunci când se începe administrarea de buprenorfină/naloxonă. Prima doză de buprenorfină/naloxonă trebuie luată doar la apariția semnelor de sindrom de sevraj, însă nu mai devreme de 24 ore după ce pacientul a folosit metadonă. Buprenorfina poate precipita simptomele sindromului de sevraj la pacienții dependenți de metadonă.

<u>Doze</u>

Inițierea tratamentului (inducție)
Doza inițială recomandată pentru adulți și adolescenți de peste 15 ani este de 4 mg/1 mg și poate fi repetată până la o doză maximă de 12 mg/3 mg în ziua 1, pentru a minimiza simptomele de sevraj exagerate și a menține pacientul în tratament.

Din cauza faptului că expunerea la naloxonă este ceva mai mare în urma administrării bucale decât la administrarea sublinguală, se recomandă utilizarea locului de administrare sublingual în timpul inducției pentru a minimiza expunerea la naloxonă și a reduce riscul de servaj precipitat.

În timpul inițierii tratamentului, este recomandată supravegherea zilnică a administrării, în scopul asigurării plasării corecte sublinguale a dozei și monitorizării răspunsului pacientului la tratament, pentru a determina ajustarea eficientă a dozei conform efectului clinic.

Stabilizarea dozei și terapia de întreținere
În urma inducției tratamentului în ziua 1, pacientul trebuie stabilizat rapid pe o doză de întreținere adecvată prin titrare pentru a obține o doză care ține pacientul în tratament și suprimă efectele de servaj la opioide și este ghidată de reevaluarea stării clinice și psihologice a pacientului. Doza maximă zilnică unică nu trebuie să depășească buprenorfină 24 mg.

În timpul terapiei de întreținere, poate fi necesară restabilizarea periodică a pacientului pe o nouă doză de întreținere ca răspuns la schimbarea nevoilor pacientului.

Administrare mai rară decât zilnică
După ce s-a obținut o stabilizare satisfăcătoare, frecvența administrării de Suboxone poate fi scăzută până la administrarea o dată la două zile a unei doze de două ori mai mari decât doza zilnică ajustată individual. De exemplu unui pacient stabilizat cu o doză zilnică de 8 mg/2 mg i se poate administra o doză de 16 mg/4 mg o dată la două zile, fără a i se administra nicio doză în celelalte zile. La unii pacienți, după obținerea unei stabilizări satisfăcătoare, frecvența dozei de Suboxone poate fi scăzută la de 3 ori pe săptămână (de exemplu luni, miercuri și vineri). Doza de luni și miercuri trebuie să fie de două ori doza zilnică ajustată individual, iar doza de vineri trebuie să fie de trei ori doza zilnică ajustată individual, fără nicio doză în celelalte zile. Totuși, doza administrată în oricare zi nu trebuie să depășească 24 mg. S-ar putea ca pacienții care necesită o doză zilnică ajustată > 8 mg pe zi să considere acest protocol ca nefiind adecvat.

Întreruperea administrării
După ce s-a obținut o stabilizare satisfăcătoare, dacă pacientul este de acord, doza poate fi redusă treptat până la o doză de întreținere mai mică; în anumite cazuri favorabile, tratamentul poate fi întrerupt. Faptul că sunt disponibile doze de film sublingual de 2 mg/0,5 mg, 4 mg/1 mg și 8 mg/2 mg permite o scădere treptată a dozelor. Pentru pacienții care necesită o doză mai mică de buprenorfină, se pot folosi comprimate sublinguale de buprenorfină 0,4 mg. După întreruperea definitivă a tratamentului, pacienții trebuie monitorizați, pentru că este posibil să recidiveze.

Comutarea între administrarea sublinguală și locurile de administrare bucală
Expunerea sistemică a buprenorfinei între administrarea bucală și administrarea sublinguală a filmului Suboxone este aproximativ similară (vezi pct. 5.2). De aceea, după finalizarea inducției, pacienții se pot comuta între administrarea bucală și administrarea sublinguală, fără riscul semnificativ de subdozare sau supradozare.

Comutarea între buprenorfină și buprenorfină/naloxonă
Când sunt utilizate sublingual, buprenorfina/naloxona și buprenorfina au efecte clinice similare și sunt interschimbabile; însă, înainte de a comuta între buprenorfină/naloxonă și buprenorfină, medicul care prescrie și pacientul trebuie să fie de acord cu schimbarea, iar pacientul trebuie monitorizat în cazul în care apare necesitatea reajustării dozei.

Comutarea între comprimat sublingual și film (dacă este cazul)
Pacienții care comută între comprimatele sublinguale Suboxone și filmul Suboxone trebuie să înceapă cu aceeași doză ca în cazul medicamentului administrat anterior. Cu toate acestea, la comutarea între medicamente poate fi necesară ajustarea dozei. Din cauza biodisponibilității relative potențial mai mari a filmului Suboxone comparativ cu cea a comprimatelor sublinguale Suboxone, pacienții care comută de la comprimate sublinguale la film trebuie monitorizați pentru supradozaj. Cei care comută de la film la comprimate sublinguale trebuie monitorizați pentru sevraj sau alte semne de subdozare. În studiile clinice, farmacocinetica filmului Suboxone nu a prezentat similaritate consecventă cu concentrațiile de dozare respective ale comprimatelor sublinguale Suboxone și ale asocierilor (vezi pct. 5.2). În cazul în care comută între filmul Suboxone și comprimatele sublinguale Suboxone, pacientul trebuie monitorizat în eventualitatea în care este necesară reajustarea dozei. Nu este recomandată combinarea formulelor diferite sau alternarea între film și comprimate sublinguale.

<u>Grupe speciale de pacienți</u>

Vârstnici
Siguranța și eficacitatea buprenorfinei/naloxonei la pacienți cu vârsta de peste 65 ani nu au fost stabilite. Nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Insuficiență hepatică
Deoarece este posibil ca farmacocinetica buprenorfinei/naloxonei să fie modificată la pacienții cu insuficiență hepatică, se recomandă doze inițiale mai mici și o creștere atentă a dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și moderată. Buprenorfina/naloxona este contraindicată la pacienți cu insuficiență hepatică severă. (vezi pct. 4.3 și 5.2).

Insuficiență renală
Nu este necesară ajustarea dozei de buprenorfină/naloxonă la pacienții cu insuficiență renală. Se recomandă prudență în cazul administrării la pacienți cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/minut) (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți
Siguranța și eficacitatea buprenorfinei/naloxonei la copii și adolescenți cu vârsta sub 15 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Numai pentru administrare sublinguală și/sau administrare bucală.

În faza de inducție, buprenorfina/naloxona trebuie administrată sublingual. În faza de întreținere, filmul Suboxone poate fi administrat bucal și/sau sublingual.

Filmul nu trebuie înghițit. Acesta trebuie pus sub limbă sau în interiorul obrazului până când se dizolvă în întregime. Este recomandat ca pacienții să își umezească gura înainte de administrare. Pacienții nu trebuie să înghită sau să consume alimente sau băuturi până când filmul nu se dizolvă complet. Filmul nu trebuie mutat după poziționare și pacientului trebuie să i se prezinte tehnica de administrare corectă.

În cazul administrării bucale, trebuie așezat un film în interiorul obrazului drept sau stâng. Dacă este necesar un al doilea film pentru a obține doza prescrisă, încă un film trebuie așezat pe partea opusă. Filmul trebuie ținut în interiorul obrazului până se dizolvă în întregime. Dacă este necesar un al treilea film pentru a obține doza prescrisă, acesta trebuie așezat în interiorul obrazului drept sau stâng după ce se dizolvă primele două filme.

În cazul administrării sublinguale, trebuie așezat un film sub limbă. Dacă este necesar un al doilea film pentru a obține doza prescrisă, trebuie așezat încă un film sub limbă, pe partea opusă. Filmul trebuie ținut sub limbă, până se dizolvă în întregime. Dacă este necesar un al treilea film pentru a obține doza prescrisă, acesta trebuie așezat sub limbă după ce se dizolvă primele două filme.

Doza zilnică poate fi compusă din mai multe filme Suboxone de diferite concentrații. Acestea pot fi luate toate în același timp sau în două prize. Cea de-a doua priză trebuie pusă sub limbă și/sau în interiorul obrazului imediat după ce prima priză s-a dizolvat.

Nu trebuie administrate mai mult de două filme în același timp. Trebuie să se asigure faptul că filmele nu sunt așezate unul peste celălalt.

Filmul nu este conceput pentru a fi împărțit sau divizat în doze mai mici.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1
- Insuficiență respiratorie severă
- Insuficiență hepatică severă
- Alcoolism acut sau delirium tremens
- Administrarea concomitentă de opioide antagoniste (naltrexonă, nalmefenă) pentru tratamentul dependenței de alcool sau opioide

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Utilizarea incorectă, abuzul și deturnarea

Buprenorfina poate fi utilizată incorect sau abuziv într-o manieră similară cu cea pentru alte opioide, legale sau ilegale. Printre riscurile utilizării incorecte sau abuzive se numără supradozajul, răspândirea infecțiilor virale cu difuziune hematogenă sau a infecțiilor localizate și sistemice, deprimarea respiratorie și afecțiunile hepatice. Utilizarea incorectă a buprenorfinei de către altcineva decât pacientul vizat face loc unui risc suplimentar pentru noi indivizi dependenți care folosesc buprenorfina ca medicament principal de abuz și poate apărea dacă medicamentul este distribuit pentru utilizare ilegală direct de către pacientul vizat sau dacă medicamentul nu este protejat împotriva furtului.

Tratamentul sub-optimal cu buprenorfină/naloxonă poate determina utilizarea incorectă a medicamentului de către pacient, ducând la supradozaj sau la renunțarea la tratament. Pacientul care ia o doză mai mică de buprenorfină/naloxonă decât cea recomandată poate continua să răspundă la simptomele de sevraj necontrolate, administrându-și singur opioide, alcool etilic sau alte sedativ-hipnotice, precum benzodiazepine.

Pentru a reduce la minimum riscul de utilizare incorectă, abuz sau deturnare, trebuie luate măsurile de precauție corespunzătoare atunci când se prescrie și se administrează buprenorfină, cum sunt evitarea prescrierii mai multor rețete deodată, într-o fază incipientă a tratamentului și efectuarea vizitelor de monitorizare clinică a pacientului care să corespundă necesităților pacientului.

Combinarea buprenorfinei cu naloxonă în Suboxone are scopul de a împiedica utilizarea incorectă sau abuzul de buprenorfină. Utilizarea incorectă intravenoasă sau intranazală de Suboxone este preconizată a fi mai puțin probabilă decât utilizarea individuală a buprenorfinei, deoarece naloxona din acest medicament poate precipita sevrajul indivizilor dependenți de heroină, metadonă sau alți agoniști de opiacee.

Tulburări de respirație în somn

Opioidele pot provoca tulburări de respirație în somn, inclusiv apnee centrală în somn (CSA) și hipoxemie în somn. Utilizarea opiaceelor crește riscul de CSA într-o manieră dependentă de doză. A se lua în considerare scăderea dozei totale de opioide în cazul pacienților care prezintă CSA.

Deprimare respiratorie

Au fost raportate câteva cazuri de deces din cauza deprimării respiratorii, în special în cazul în care buprenorfina a fost utilizată în asociere cu benzodiazepine (vezi pct. 4.5) sau în cazul în care buprenorfina nu a fost administrată conform informațiilor din prescripție. Au fost raportate și decese asociate administrării concomitente de buprenorfină și alte deprimante precum alcoolul sau alte opioide. Dacă buprenorfina este administrată la unii indivizi nedependenți de opioide, care nu tolerează efectele opioidelor, se poate produce o deprimare respiratorie potențial letală.

Acest medicament trebuie utilizat cu precauție la pacienți care suferă de astm bronșic sau insuficiență respiratorie (de exemplu boală pulmonară obstructivă cronică, cord pulmonar, rezervă respiratorie scăzută, hipoxie, hipercapnie, deprimare respiratorie preexistentă sau cifoscolioză [curbare a coloanei vertebrale care poate duce la dispnee]).

Buprenorfina/naloxona poate produce deprimare respiratorie severă, posibil letală, la copii și la persoanele nedependente în cazul ingestiei accidentale sau deliberate. Pacienții trebuie avertizați să păstreze plicul în siguranță, să nu deschidă niciodată plicul în avans, să evite accesul copiilor și al altor membri ai familiei la acesta și să nu ia acest medicament în prezența copiilor. În cazul ingestiei accidentale sau al suspiciunii de ingestie trebuie contactată imediat o unitate de urgență.

Deprimarea SNC

Buprenorfina/naloxona poate cauza somnolență, în special dacă este luată împreună cu alcool sau alte substanțe care deprimă sistemul nervos central (SNC) (cum sunt benzodiazepinele, tranchilizantele, sedativele sau hipnoticele; vezi pct. 4.5 și 4.7).

Riscul administrării concomitente a medicamentelor sedative, cum sunt benzodiazepinele sau medicamentele înrudite

Utilizarea concomitentă a buprenorfinei/naloxonei și a medicamentelor sedative, cum sunt benzodiazepinele sau medicamentele înrudite, poate determina sedare, deprimare respiratorie, comă și deces. Din cauza acestor riscuri, prescrierea concomitentă cu aceste medicamente sedative trebuie rezervată pacienților care nu au opțiuni de tratament alternative. Dacă se ia decizia de a prescrie buprenorfină/naloxonă concomitent cu medicamente sedative, trebuie alese cele mai scăzute doze eficace de medicament sedativ și duratele minime de tratament posibile. Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru depistarea semnelor și simptomelor de deprimare respiratorie și sedare. În acest sens, se recomandă insistent ca pacienții și persoanele care îi îngrijesc să fie informați pentru a fi atenți la aceste simptome (vezi pct. 4.5).

Sindrom serotoninergic

Administrarea concomitentă a Suboxone cu alte medicamente serotoninergice, cum sunt inhibitori ai MAO, inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS), inhibitori ai recaptării serotoninei și noradrenalinei (IRSN) sau antidepresive triciclice, poate determina sindrom serotoninergic, o afecțiune care poate pune viața în pericol (vezi pct. 4.5).
Dacă tratamentul concomitent cu alte medicamente serotoninergice se justifică din punct de vedere clinic, se recomandă observarea cu atenție a pacientului, în special în timpul inițierii tratamentului și al creșterilor dozei.
Printre simptomele sindromului serotoninergic se pot număra modificări ale stării psihice, instabilitate autonomă, tulburări neuromusculare și/sau simptome gastrointestinale.
Dacă se suspectează sindrom serotoninergic, trebuie avută în vedere reducerea dozei sau întreruperea tratamentului, în funcție de severitatea simptomelor.

Dependență

Buprenorfina este un agonist parțial al receptorului opioid μ, iar administrarea cronică produce dependență de tip opioid. Studiile la animal, precum și experiența clinică, au demonstrat că buprenorfina poate produce dependență, însă la un nivel mai scăzut comparativ cu un agonist complet, cum este morfina.

Întreruperea bruscă a tratamentului nu este recomandată, deoarece ar putea determina un sindrom de sevraj care ar putea avea un debut tardiv.

Hepatită și evenimente hepatice

Au fost raportate cazuri de leziuni hepatice acute la dependenții de opioide, atât în studii clinice, cât și în raportările de reacții adverse în urma punerii pe piață. Tulburările variază de la creșteri asimptomatice tranzitorii ale valorilor transaminazelor hepatice, la raportări de cazuri de insuficiență hepatică, necroză hepatică, sindrom hepatorenal, encefalopatie hepatică și deces. În multe cazuri, prezența unei afectări mitocondriale pre-existente (boală genetică, anomalii ale enzimelor hepatice, infecții cu virusul hepatic B sau C, abuz de alcool, anorexie, utilizarea concomitentă de alte medicamente cu potențial hepatotoxic) și continuarea utilizării de medicamente intravenoase pot avea un rol cauzativ sau favorizant. Acești factori subiacenți trebuie luați în considerare înainte de a prescrie buprenorfină/naloxonă și în timpul tratamentului. Atunci când se suspectează un eveniment hepatic, este necesară o evaluare biologică și etiologică suplimentară. În funcție de rezultate, medicamentul poate fi întrerupt cu prudență, astfel încât să se prevină apariția simptomelor de sevraj și

revenirea la utilizarea de medicamente ilegale. Dacă se continuă tratamentul, funcția hepatică trebuie monitorizată atent.

Precipitarea sindromului de sevraj la opioide

Când se începe tratamentul cu buprenorfină/naloxonă, medicul trebuie să ia în considerare profilul agonist parțial al buprenorfinei și faptul că aceasta poate precipita apariția sindromului de sevraj la pacienții dependenți de opioide, în special dacă este administrată la mai puțin de 6 ore de la ultima doză de heroină sau de alt opioid cu durată scurtă de acțiune, sau dacă este administrată la mai puțin de 24 ore după ultima doză de metadonă. Pacienții trebuie să fie monitorizați în timpul perioadei de comutare de la buprenorfină sau metadonă la buprenorfină/naloxonă, deoarece s-au raportat simptome de sevraj. Pentru a evita precipitarea simptomelor de sevraj, trebuie efectuată inducția de buprenorfină/naloxonă atunci când devin evidente primele semne obiective de sevraj (vezi pct. 4.2).

Simptomele de sevraj pot fi asociate și cu o dozare sub-optimală.

Insuficiență hepatică:

Efectele insuficienței hepatice asupra farmacocineticii buprenorfinei și naloxonei au fost evaluate într-un studiu efectuat după punerea pe piață. Atât buprenorfina, cât și naloxona sunt metabolizate intens în ficat și s-a constatat că nivelurile plasmatice au fost ridicate atât pentru buprenorfină, cât și pentru naloxonă la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă comparativ cu subiecții sănătoși. Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome ale precipitării sevrajului în urma întreruperii administrării opioidelor, toxicitate sau supradozaj cauzate de creșterea nivelului de naloxonă și/sau buprenorfină.

Înainte de începerea tratamentului, se recomandă efectuarea de teste ale funcţiei hepatice inițiale și documentarea statusului legat de hepatitele virale. Pacienții cu hepatită virală cărora li se administrează concomitent alte medicamente (vezi pct. 4.5) și/sau au disfuncții hepatice prezintă risc mai ridicat de leziuni hepatice. Se recomandată monitorizarea periodică a funcției hepatice (vezi pct. 4.4).

Buprenorfina/naloxona trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (vezi pct. 4.3 și 5.2). Buprenorfina/naloxona este contraindicată la pacienți cu insuficiență hepatică severă.

Insuficiență renală

Eliminarea renală poate fi prelungită, având în vedere că 30 % din doza administrată este eliminată pe cale renală. Metaboliții buprenorfinei se acumulează la pacienții cu insuficiență renală. Se recomandă dozarea cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/minut) (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Inhibitori ai CYP3A4

Medicamentele care inhibă enzima CYP3A4 pot cauza creșterea concentrațiilor plasmatice de buprenorfină. Poate fi necesară o reducere a dozei de buprenorfină/naloxonă. La pacienții care urmează deja tratament cu inhibitori de CYP3A4, doza de buprenorfină/naloxonă trebuie crescută atent, deoarece pentru acești pacienți poate fi suficientă o doză redusă (vezi pct. 4.5).

Efecte ale clasei de medicamente

Opioidele pot produce hipotensiune arterială ortostatică la pacienții tratați ambulator.

Opioidele pot crește presiunea lichidului cefalorahidian, fapt care poate produce convulsii, motiv pentru care opioidele trebuie utilizate cu precauție la pacienții cu traumatisme craniene, leziuni

intracraniene, alte circumstanțe în care presiunea lichidului cefalorahidian poate fi crescută, sau la pacienții cu antecedente de convulsii.

Opioidele trebuie utilizate cu precauție la pacienții cu hipotensiune arterială, hipertrofie a prostatei sau cu stenoză uretrală.

Mioza indusă de opioide, modificările stării de conștiență sau modificările de percepție a durerii ca simptom al bolii pot interfera cu evaluarea pacientului sau pot complica stabilirea diagnosticului sau evoluția clinică a bolilor asociate.

Opioidele trebuie utilizate cu precauție la pacienții cu mixedem, hipotiroidism sau la cei cu insuficiență corticală adrenergică (de exemplu boală Addison).

Opioidele s-au dovedit a crește presiunea intracoledociană și trebuie utilizate cu atenție la pacienții cu disfuncție a tractului biliar.

Opioidele trebuie utilizate cu precauție la pacienții vârstnici sau debilitați.

Utilizarea concomitentă a inhibitorilor de monoaminoxidază (IMAO) ar putea exacerba efectele opioidelor, pe baza experienței cu morfina (vezi pct. 4.5).

Excipienți

Acest medicament conține maltitol lichid. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.
Acest medicament conține galben amurg (E110). Galben amurg poate provoca reacții alergice.
Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per film, adică practic „nu conține sodiu”.

Copii și adolescenți

Utilizare la adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 15 și < 18 ani)
Din cauza lipsei de date la adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 15 și < 18 ani), pacienții din această grupă de vârstă trebuie monitorizați mai îndeaproape pe parcursul tratamentului.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Buprenorfina/naloxona nu trebuie luată în asociere cu:

- Băuturi alcoolice sau medicamente ce conțin alcool, deoarece alcoolul amplifică efectul sedativ al buprenorfinei (vezi pct. 4.7).

Suboxone trebuie utilizat cu prudență în cazul administrării concomitente cu:

- Sedative, cum sunt benzodiazepinele sau medicamentele înrudite
  Utilizarea concomitentă a opioidelor cu medicamente sedative, cum sunt benzodiazepinele sau medicamentele înrudite, determină creșterea riscului de sedare, deprimare respiratorie, comă și deces din cauza efectului aditiv de deprimare a SNC. Trebuie limitate doza și durata utilizării concomitente a medicamentelor sedative (vezi pct. 4.4). Pacienții trebuie preveniți că este extrem de periculos să își autoadministreze benzodiazepine neprescrise atunci când iau acest medicament și trebuie, de asemenea, atenționați să utilizeze benzodiazepine concomitent cu acest medicament doar conform instrucțiunilor medicului (vezi pct. 4.4).

- Administrarea concomitentă de Suboxone cu gabapentinoizi (gabapentină și pregabalină) poate conduce la deprimare respiratorie, hipotensiune arterială, sedare profundă, comă sau deces (vezi pct. 4.4).

- Alte deprimante ale sistemului nervos central, alți derivați de opioide (de exemplu metadona, analgezicele și antitusivele), anumite antidepresive, antagoniști sedativi ai receptorului H1, barbiturice, anxiolitice, altele decât benzodiazepinele, neurolepticele, clonidina și substanțele înrudite: aceste asocieri accentuează deprimarea sistemului nervos central. Nivelul redus al vigilenței poate face periculoasă conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor.

- În plus, analgezia adecvată poate fi dificil de obținut în condițiile administrării unui agonist opioid complet la pacienți care primesc buprenorfină/naloxonă. Există riscul supradozării cu un agonist complet, în special atunci când se încearcă depășirea efectelor parțial agoniste ale buprenorfinei sau atunci când nivelul plasmatic al buprenorfinei scade.

- Medicamente serotoninergice, cum sunt inhibitori ai MAO, inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS), inhibitori ai recaptării serotoninei și noradrenalinei (IRSN) sau antidepresive triciclice, întrucât riscul de sindrom serotoninergic, o afecțiune care poate pune viața în pericol, este crescut (vezi pct. 4.4).

- Naltrexona și nalmefena sunt antagoniști opioizi care pot bloca efectele farmacologice ale buprenorfinei. Administrarea concomitentă în timpul tratamentului cu buprenorfină/naloxonă este contraindicată, ca urmare a interacțiunii potențial periculoase care poate precipita un debut brusc al simptomelor prelungite și intense ale sevrajului la opioide (vezi cap. 4.3).

- Inhibitori ai CYP3A4: un studiu al interacțiunii dintre buprenorfină și ketoconazol (un inhibitor potent al CYP3A4), a avut ca rezultat creșterea C_{max} și ASC (aria de sub curbă) a buprenorfinei (aproximativ 50 % și respectiv 70 %) și într-o măsură mai mică, a norbuprenorfinei. Pacienții tratați cu Suboxone trebuie monitorizați atent și poate fi necesară reducerea dozei dacă este asociată cu inhibitori potenți ai CYP3A4 (de exemplu: inhibitori de protează precum ritonavir, nelfinavir sau indinavir sau antifungice azolice, precum ketoconazolul sau itraconazolul, antibioticele macrolide).

- Inductori ai CYP3A4: Utilizarea concomitentă a inductorilor CYP3A4 cu buprenorfină poate reduce concentrațiile plasmatice de buprenorfină, determinând un tratament posibil suboptimal al dependenței opioide cu buprenorfină. Se recomandă ca pacienții tratați cu buprenorfină/naloxonă să fie atent monitorizați atent în cazul administrării concomitente de inductori (de exemplu fenobarbital, carbamazepină, fenitoină, rifampicină). Poate fi necesară ajustarea corespunzătoare a dozei de buprenorfină sau de inductor CYP3A4.

- Conform experienței cu morfină, utilizarea concomitentă a IMAO poate exacerba efectele opioidelor.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea buprenorfinei/naloxonei la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om nu este cunoscut.

Spre sfârșitul sarcinii, buprenorfina poate induce deprimare respiratorie la nou-născut, chiar și după o perioadă scurtă de administrare. Administrarea pe termen lung de buprenorfină în timpul ultimelor trei luni de sarcină poate determina sindrom de sevraj la nou-născut (de exemplu hipertonie, tremor neonatal, agitație neonatală, mioclonus sau convulsii). Sindromul apare în general cu o întârziere de câteva ore până la câteva zile după naștere.

Ca urmare a timpului de înjumătățire plasmatică lung al buprenorfinei, la finalul sarcinii trebuie luată în considerare monitorizarea nou-născutului timp de câteva zile pentru a preveni riscul de deprimare respiratorie sau de sindrom de sevraj la nou-născut.

În plus, utilizarea de buprenorfină/naloxonă în timpul sarcinii trebuie evaluată de către medic. Buprenorfina/naloxona trebuie utilizată în timpul sarcinii numai dacă beneficiul potențial depășește riscul potențial pentru făt.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă naloxona se excretă în laptele uman. Buprenorfina și metaboliții acesteia se excretă în laptele uman. La șobolan, s-a constatat că buprenorfina inhibă secreția lactată. De aceea, alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu Suboxone.

Fertilitatea

Studiile la animale au evidențiat o reducere a fertilității la femele în cazul unor doze mari (expunere sistemică > 2,4 ori decât expunerea umană la doza maximă recomandată de buprenorfină 24 mg, pe baza ASC; vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Buprenorfina/naloxona are influență mică până la moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje atunci când este administrată pacienților dependenți de opioide. Acest medicament poate determina somnolență, amețeli sau tulburări de gândire, în special în perioada de inducție a tratamentului și de ajustare a dozei. Dacă se administrează în asociere cu alcool etilic sau cu deprimante ale sistemului nervos central, este posibil ca efectul să fie mai accentuat (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Pacienții trebuie atenționați cu privire la condusul vehiculelor sau folosirea de utilaje, în cazul în care buprenorfina/naloxona le-ar putea afecta capacitatea de a se angaja în asemenea activități.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse legate de acest tratament raportate în timpul studiilor clinice pivot au fost constipația și simptomele asociate în mod frecvent cu sevrajul (adică insomnie, cefalee, greață, hiperhidroză și durere). Au fost considerate grave și unele raportări de convulsii, vărsături, diaree și valori crescute ale testelor funcției hepatice.

Cele mai frecvent raportate reacții adverse legate de tratament asociate administrării sublinguale sau bucale a buprenorfinei/naloxonei au fost hipoestezia orală și eritemul mucoasei bucale. Alte reacții adverse asociate tratamentului raportate de mai mulți pacienți au fost constipația, glosodinia și vărsăturile.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Sunt incluse și reacțiile adverse raportate în supravegherea după punerea pe piață.

Frecvența reacțiilor adverse posibile enumerate mai jos este definită folosind convenția următoare: foarte frecvente (≥ 1/10), frecvente (≥ 1/100 și < 1/10), mai puțin frecvente (≥ 1/1000 și < 1/100), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 1: Reacții adverse legate de tratament raportate în cercetările clinice cu buprenorfină/naloxonă și în supravegherea după punerea pe piață

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări		Gripă, Infecție, Faringită, Rinită	Infecție a tractului urinar, Infecție vaginală	
Tulburări hematologice și limfatice			Anemie, Leucocitoză, Leucopenie, Limfadenopatie, Trombocitopenie	
Tulburări ale sistemului imunitar			Hipersensibilitate	Șoc anafilactic
Tulburări metabolice și de nutriție			Scădere a apetitului alimentar, Hiperglicemie, Hiperlipidemie, Hipoglicemie	
Tulburări psihice	Insomnie	Anxietate, Depresie, Scăderea libidoului, Nervozitate, Tulburări de gândire	Vise neobișnuite, Agitație, Apatie Depersonalizare, Dependență de droguri, Stare euforică, Ostilitate	Halucinații
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Migrenă, Amețeală, Hipertonie, Parestezie, Somnolență	Amnezie, Tulburări de atenție, Hiperchinezie, Criză convulsivă, Tulburări de vorbire, Tremor	Encefalopatie hepatică, Sincopă
Tulburări oculare		Ambliopie, Tulburări lacrimale	Conjunctivită, Mioză, Vedere încețoșată	
Tulburări acustice și vestibulare				Vertij
Tulburări cardiace			Angină pectorală, Bradicardie, Infarct miocardic, Palpitații, Tahicardie	
Tulburări vasculare		Hipertensiune arterială, Vasodilatare	Hipotensiune arterială	Hipotensiune arterială ortostatică
Tulburări respiratorii,		Tuse	Astm, Dispnee, Căscat	Bronhospasm, Deprimare respiratorie

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
toracice și mediastinale				
Tulburări gastro-intestinale	Constipație, Greață	Durere abdominală, Diaree, Dispepsie, Flatulență, Eritem al mucoasei bucale, Vărsături	Hipoestezie orală, Glosodinie, Ulcerație bucală, Edemul gurii, Durere bucală, Parestezie orală, Modificarea culorii limbii	Glosită, Stomatită, Carii dentare
Tulburări hepatobiliare		Funcție hepatică anormală		Hepatită, Hepatită acută, Icter, Necroză hepatică, Sindrom hepatorenal
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Hiperhidroză	Prurit, Erupție cutanată tranzitorie, Urticarie	Acnee, Alopecie, Dermatită exfoliativă, Xerodermie, Noduli	Angioedem
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Dorsalgie, Artralgie, Spasme musculare, Mialgie	Artrită	
Tulburări renale și ale căilor urinare		Anomalii urinare,	Albuminurie, Disurie, Hematurie, Nefrolitiază, Retenție urinară	
Tulburări ale aparatului genital și sânului		Disfuncție erectilă	Amenoree, Tulburări de ejaculare, Menoragie, Metroragie	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Sindrom de sevraj	Astenie, Durere toracică, Frisoane, Pirexie, Stare generală de rău, Dureri, Edem periferic	Hipotermie	Sindromul de sevraj al nou-născutului
Investigații diagnostice		Teste anormale ale funcției hepatice, Scădere ponderală	Creșterea concentrației creatininei în sânge	Transaminaze crescute
Leziuni, intoxicații și complicații legate		Leziuni	Accident vascular cerebral cauzat de căldură,	

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
de procedurile utilizate			Otrăvire (Intoxicație)	

Descrierea reacțiilor adverse selectate

În cazul unor utilizări intravenoase incorecte, unele reacții adverse sunt atribuite mai degrabă unei acțiuni de utilizare incorectă decât faptul că pentru medicament au fost raportate reacții locale, uneori septice (abces, celulită) și hepatită acută cu potențial grav, precum și alte infecții cum sunt pneumonia sau endocardita (vezi pct. 4.4).

La pacienții cu dependență de droguri semnificativă, administrarea inițială de buprenorfină poate produce un sindrom de sevraj similar cu cel asociat cu naloxona (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Simptome

Deprimarea respiratorie ca rezultat al deprimării sistemului nervos central este principalul simptom ce necesită intervenție în cazul unui supradozaj, deoarece poate duce la stop respirator și deces. Semnele supradozajului pot include, de asemenea, somnolență, ambliopie, mioză, hipotensiune arterială, greață, vărsături și/sau tulburări de vorbire.

Abordare terapeutică

Trebuie luate măsuri suportive generale, inclusiv monitorizarea atentă a statusului respirator și cardiac al pacientului. Trebuie instituit tratamentul simptomatic al deprimării respiratorii și luate măsurile standard de terapie intensivă. Trebuie asigurate o cale respiratorie accesibilă și o ventilație asistată sau controlată. Pacientul trebuie transferat într-un mediu în care sunt disponibile echipamente complete de resuscitare.

Dacă pacientul vomită, trebuie luate măsuri pentru a preveni aspirarea vomei.

Este recomandată utilizarea unui antagonist opioid (spre exemplu naloxonă), în pofida efectului modest pe care l-ar putea avea în ameliorarea simptomelor respiratorii determinate de buprenorfină, comparativ cu efectele sale în cazul opioizilor agoniști compleți.

Dacă este utilizată naloxona, trebuie luată în considerare durata lungă de acțiune a buprenorfinei atunci când se stabilește durata tratamentului și a supravegherii medicale necesare pentru dispariția efectelor supradozajului. Naloxona poate fi eliminată mai rapid decât buprenorfina, permițând remisia simptomelor anterioare ale supradozajului cu buprenorfină controlat, astfel încât poate fi necesară o perfuzie continuă. Dacă perfuzia nu este posibilă, poate fi necesară dozarea repetată a naloxonei. Vitezele de perfuzie intravenoasă trebuie titrate în funcție de răspunsul pacientului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte medicamente pentru sistemul nervos, medicamente folosite pentru dependență, codul ATC: N07BC51.

Mecanism de acțiune

Buprenorfina este un opioid agonist/antagonist parțial care se leagă de receptorii opioizi cerebrali μ (miu) și κ (kappa). Activitatea sa în cadrul tratamentului de întreținere opioid este atribuită disocierii sale lente de receptorii μ care, pe o perioadă prelungită, ar putea diminua nevoia de medicamente a pacienților dependenți.

Efectele de limitare ale agoniștilor opioizi au fost observate în studii de farmacologie clinică la persoane dependente de opioide.

Naloxona este un antagonist al receptorilor opioizi μ. Când se administrează oral sau sublingual în doze uzuale la pacienții cu sindrom de sevraj la opioide, naloxona prezintă puține efecte farmacologice sau deloc, datorită metabolizării sale aproape complete la nivelul primului pasaj hepatic. Totuși, când se administrează intravenos la persoane dependente de opioide, prezența naloxonei în Suboxone produce efecte antagoniste opioide marcate și sindrom de sevraj la opioide, împiedicând astfel abuzul intravenos.

Eficacitate și siguranță clinică

Datele privind eficacitatea și siguranța buprenorfinei/naloxonei provin în primul rând dintr-un studiu clinic cu durată de un an, incluzând compararea randomizată, în regim dublu orb, cu durată de 4 săptămâni, a buprenorfinei/naloxonei, a buprenorfinei și placebo, urmată de un studiu privind siguranța, cu durată de 48 de săptămâni pentru buprenorfină/naloxonă. În acest studiu, 326 subiecți dependenți de heroină au fost repartizați în mod aleatoriu pentru a li se administra fie buprenorfină/naloxonă 16 mg pe zi, fie buprenorfină 16 mg pe zi, fie placebo. Pentru subiecții randomizați la oricare dintre tratamentele active, s-a început cu administrarea unui comprimat de buprenorfină 8 mg în ziua 1, urmat de buprenorfină 16 mg (două comprimate de 8 mg) în ziua 2. În ziua 3, pacienții randomizați pentru a li se administra buprenorfină/naloxonă au fost trecuți la comprimatul combinat. Subiecții au fost consultați zilnic la clinică (de luni până vineri) pentru administrarea dozelor și evaluarea eficacității. Pentru perioada week-end-urilor, li s-au furnizat dozele pentru acasă. Comparația principală din studiu a fost evaluarea eficacității buprenorfinei și buprenorfinei/naloxonei individual față de placebo. Procentajul de probe de urină recoltate de trei ori pe săptămână, care au fost negative pentru opioide care nu aparțin studiului, a fost statistic mai mare atât pentru buprenorfină/naloxonă versus placebo ($p < 0,0001$), cât și pentru buprenorfină versus placebo ($p < 0,0001$).

Într-un studiu în regim dublu-orb, dublu-placebo, cu grupe paralele, care a comparat soluția etanolică de buprenorfină cu o substanță activă de control agonistă complet, 162 subiecți au fost repartizați aleatoriu să primească soluție etanolică sublinguală de buprenorfină de 8 mg/zi (o doză care este aproximativ comparabilă cu o doză de 12 mg/zi de buprenorfină/naloxonă) sau două doze relativ mici de substanță activă de control, una dintre ele suficient de mică pentru a servi drept alternativă la placebo, în timpul unei faze de inducție de 3 – 10 zile, unei faze de întreținere de 16 săptămâni și unei faze de detoxifiere de 7 săptămâni. Doza de buprenorfină a fost crescută până la doza de întreținere până în ziua 3; dozele de control activ au fost crescute în mod mai treptat. Pe baza continuării tratamentului și a procentajului de probe de urină recoltate de trei ori pe săptămână, negative pentru opioide care nu aparțin studiului, buprenorfina a fost mai eficientă decât substanța de control în doză mică în ceea ce privește continuarea tratamentului de către dependenții de heroină și reducerea utilizării de către aceștia a opioidelor în timpul tratamentului. Eficacitatea buprenorfinei, în doză de 8 mg pe zi, a fost similară cu cea a substanței active de control în doză moderată, dar echivalența nu a fost demonstrată.

Într-un studiu randomizat, controlat, multicentric, 92 pacienți au primit filme Suboxone sau comprimate sublinguale Suboxone după o perioadă de inducție de 7 zile cu comprimate sublinguale Suboxone. Dizolvarea vizibilă a comprimatelor sublinguale a durat în medie 4 minute și dizolvarea filmului sublingual în medie 3 minute. În ceea ce privește posibilitatea îndepărtării filmelor aplicate sublingual, s-a demonstrat că după 30 de secunde de la aplicarea unui singur film, niciunul dintre participanții la studiu nu a putut îndepărta filmul, parțial sau integral. Cu toate acestea, la administrarea a cel puțin 2 filme, au crescut șansele participanților de a putea îndepărta parțial sau integral filmul după 30 de secunde. Nu trebuie administrate mai mult de 2 filme în același timp (vezi pct. 4.2).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Buprenorfina

Absorbție
În cazul administrării pe cale orală, buprenorfina este supusă metabolizării de prim pasaj prin N-dezalchilare și glucuronoconjugare la nivelul intestinului subțire și al ficatului. De aceea, utilizarea acestui medicament pe cale orală este inadecvată.

Concentrațiile plasmatice de buprenorfină au crescut odată cu creșterea dozei sublinguale de buprenorfină/naloxonă. Variabilitatea dintre pacienți a nivelului plasmatic al buprenorfinei a fost mare, dar variabilitatea dintre subiecți a fost mică.

Tabelul 2. Parametrii farmacocinetici (media ± AS) ai buprenorfinei și naloxonei ca urmare a administrării sublinguale a filmului Suboxone

Parametrul FC	**Doză film 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
T_{max} (h) median, (min-max)	1,53 (0,75 - 4,0)	1,50 (0,5, 3,0)	1,25 (0,75 - 4,0)	1,50 (0,5, 3,0)
ASC_{inf} (ng.hr/ml)	8,654 ± 2,854	13,71 ± 5,875	30,45 ± 13,03	42,06 ± 14,64
$t_{1/2}$ (hr)	33,41 ± 13,01	24,30 ± 11,03	32,82 ± 9,81	34,66 ± 9,16
Norbuprenorfină				
C_{max} (ng/ml)	0,312 ± 0,140	0,617 ± 0,311	1,40 ± 1,08	2,37 ± 1,87
T_{max} (h) median, (min-max)	1,38 (0,5 - 8,0)	1,25 (0,5, 48,0)	1,25 (0,75 - 12,0)	1,25 (0,75, 8,0)
ASC_{inf} (ng.oră/ml)	14,52 ± 5,776	23,73 ± 10,60	54,91 ± 36,01	71,77 ± 29,38
$t_{1/2}$ (ore)	56,09 ± 31,14	45,96 ± 40,13	41,96 ± 17,92	34,36 ± 7,92
Naloxona				
C_{max} (ng/ml)	0,054 ± 0,023	0,0698 ± 0,0378	0,193 ± 0,091	0,238 ± 0,144
T_{max} (h) median, (min-max)	0,75 (0,5 - 2,0)	0,75 (0,5, 1,5)	0,75 (0,5 - 1,25)	0,75 (0,50, 1,25)
ASC_{inf} (ng.oră/ml)	0,137 ± 0,043	0,204 ± 0,108	0,481 ± 0,201	0,653 ± 0,309
$t_{1/2}$ (ore)	5,00 ± 5,52	3,91 ± 3,37	6,25 ± 3,14	11,91 ± 13,80

*Nu există date pentru filmul cu concentrația de 4 mg/1 mg; compoziția acestuia este proporțională cu cea a filmului cu concentrația de 2 mg/0,5 mg și are aceeași dimensiune ca 2 filme cu concentrația de 2 mg/0,5 mg.

Tabelul 3. Modificările parametrilor farmacocinetici ai filmului Suboxone administrat sublingual sau bucal prin comparație cu comprimatul sublingual Suboxone

Doză	Parametrul FC	**Creșterea concentrației de buprenorfină**			Parametrul FC	**Creșterea concentrației de naloxonă**		
		Film sublingual comparativ cu comprimat sublingual	Film bucal comparativ cu comprimat sublingual	Film bucal comparativ cu film sublingual		Film sublingual comparativ cu comprimat sublingual	Film bucal comparativ cu comprimat sublingual	Film bucal comparativ cu film sublingual
1 × 2 mg/0,5 mg	C_{max}	22 %	25 %	-	C_{max}	-	-	-
	$ASC_{0\text{-last}}$	-	19 %	-	$ASC_{0\text{-last}}$	-	-	-
2 × 2 mg/0,5 mg	C_{max}	-	21 %	21 %	C_{max}	-	17 %	21 %
	$ASC_{0\text{-last}}$	-	23 %	16 %	$ASC_{0\text{-last}}$	-	22 %	24 %
1 × 8 mg/2 mg	C_{max}	28 %	34 %	-	C_{max}	41 %	54 %	-
	$ASC_{0\text{-last}}$	20 %	25 %	-	$ASC_{0\text{-last}}$	30 %	43 %	-
1 × 12 mg/3 mg	C_{max}	37 %	47 %	-	C_{max}	57 %	72 %	9 %
	$ASC_{0\text{-last}}$	21 %	29 %	-	$ASC_{0\text{-last}}$	45 %	57 %	-
1 × 8 mg/2 mg plus 2 × 2 mg/0,5 mg	C_{max}	-	27 %	13 %	C_{max}	17 %	38 %	19 %
	$ASC_{0\text{-last}}$	-	23 %	-	$ASC_{0\text{-last}}$	-	30 %	19 %

Nota 1. „–” înseamnă că nu există modificări atunci când intervalele de încredere de 90 % pentru rapoartele mediei geometrice ale valorilor C_{max} și $ASC_{0\text{-last}}$ sunt între limitele de 80 % și 125 %.
Nota 2. Nu există date pentru filmul cu concentrația de 4 mg/1 mg; compoziția acestuia este proporțională cu cea a filmului cu concentrația de 2 mg/0,5 mg și are aceeași dimensiune ca 2 filme cu concentrația de 2 mg/0,5 mg.

Distribuție
Absorbția buprenorfinei este urmată de o fază de distribuție rapidă (timp de înjumătățire plasmatică prin distribuție între 2 și 5 ore).

Buprenorfina este foarte lipofilă, ceea ce duce la pătrunderea rapidă în bariera sânge-creier. Buprenorfina se leagă de proteine în proporție de aproximativ 96 %, în principal de globulina alfa și beta.

Metabolizare
Buprenorfina este în principal metabolizată prin N-dezalchilare de izoenzima microzomală hepatică CYP3A4. Molecula parentală și metabolitul dezalchilat principal, norbuprenorfina, trec printr-un proces ulterior de glucuronidare. Norbuprenorfina se leagă de receptorii de opioide *in vitro*, însă nu se știe dacă norbuprenorfina contribuie la efectul general al buprenorfinei/naloxonei.

Eliminare
Eliminarea buprenorfinei este bi- sau tri-exponențială și timpul terminal mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare este raportat în Tabelul 2.
Buprenorfina este excretată în fecale (~70 %) prin excreția biliară a metaboliților glucuronoconjugați, iar restul (~ 30 %) este excretată în urină.

Liniaritate/Non-liniaritate
Parametrii C_{max} și ASC ai buprenorfinei au avut o creștere liniară odată cu creșterea dozei (în intervalul 4-16 mg), deși creșterea nu a fost direct proporțională cu doza.

Naloxona

Absorbție
Concentrațiile plasmatice maxime medii ale naloxonei au fost prea mici pentru a evalua proporționalitatea cu doza, iar la șapte din opt subiecți testați cu niveluri plasmatice ale naloxonei peste limita de cuantificare (0,05 ng/ml), naloxona nu a fost detectată după 2 ore post-doză.
Nu există indicii că naloxona influențează farmacocinetica buprenorfinei, și atât comprimatele sublinguale de buprenorfină, cât și filmul sublingual de buprenorfină/naloxonă determină concentrații plasmatice similare de buprenorfină.

Distribuție
Naloxona se leagă de proteine în proporție de aproximativ 45 %, în principal de albumină.

Metabolizare
Naloxona este metabolizată în ficat, în special prin glucuronoconjugare, și este excretată în urină. Naloxona trece printr-un proces de glucuronidare directă în naloxonă 3-glucuronidă, precum și prin N-dezalchilare și reducerea grupului 6-oxo.

Eliminare
Naloxona este excretată în urină, având un timp mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare între 2 și 12 ore.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici:
Nu sunt disponibile date farmacocinetice la pacienții vârstnici.

Insuficiență renală
Eliminarea pe cale renală joacă un rol relativ minor (~30 %) în eliminarea totală a buprenorfinei/naloxonei. Nu este necesară ajustarea dozei în raport cu funcția renală, însă se recomandă prudență în cazul administrării la subiecți cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.3).

Insuficiență hepatică:
Efectele insuficienței hepatice asupra farmacocineticii buprenorfinei au fost evaluate într-un studiu efectuat după punerea pe piață. Tabelul 4 prezintă rezultatele unui studiu clinic la care expunerea la buprenorfină și naloxonă a fost determinată după administrarea unui comprimat sublingual de buprenorfină/naloxonă 2,0/0,5 mg la subiecții sănătoși și la subiecții cu diferite grade de insuficiență hepatică.

Tabelul 4. Efectul insuficienței hepatice asupra parametrilor farmacocinetici ai buprenorfinei și naloxonei ca urmare a administrării Suboxone (modificări relative la pacienții sănătoși)

Parametrul FC	**Insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh Clasa A) (n = 9)**	**Insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh Clasa B) (n = 8)**	**Insuficiență hepatică severă (Child-Pugh Clasa C) (n = 8)**
Buprenorfina			
C_{max}	Creștere de 1,2 ori	Creștere de 1,1 ori	Creștere de 1,7 ori
ASC_{ultima}	Similar la control	Creștere de 1,6 ori	Creștere de 2,8 ori
Naloxona			
C_{max}	Similar la control	Creștere de 2,7 ori	Creștere de 11,3 ori
ASC_{ultima}	Creștere de 0,2 ori	Creștere de 3,2 ori	Creștere de 14,0 ori

În concluzie, expunerea plasmatică a buprenorfinei a crescut de aproximativ 3 ori la pacienții cu insuficiență hepatică severă, în timp ce expunerea plasmatică a naloxonei a crescut de 14 ori la insuficiența hepatică severă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Asocierea de buprenorfină și naloxonă a fost investigată în studii de toxicitate acută și cu doze repetate (până la 90 zile la șobolan), la animale. Nu s-a observat nicio amplificare sinergică a efectelor toxice. Reacțiile adverse au fost cauzate de activitatea farmacologică cunoscută a substanțelor cu efect agonist și/sau antagonist opioid.

Asocierea (4:1) de clorhidrat de buprenorfină și clorhidrat de naloxonă nu a avut niciun efect mutagen într-un test de mutații bacteriene (testul Ames) și niciun efect clastogen într-un test citogenetic *in vitro* pe limfocite umane sau într-un test intravenos pe micronuclei la șobolan.

Studiile asupra funcției de reproducere pentru administrarea pe cale orală de buprenorfină: naloxonă (raport 1:1) au evidențiat apariția embrioletalității la șobolan în prezența toxicității materne la toate dozele. Cea mai mică doză studiată a reprezentat expuneri multiple de 1× pentru buprenorfină și de 5× pentru naloxonă, față de doza terapeutică maximă la om, calculată ca mg/m^2. Nu s-au observat efecte toxice asupra dezvoltării la iepure la doze toxice materne. Mai mult, nu au fost înregistrate efecte teratogene nici la șobolan, nici la iepure. Nu s-a efectuat un studiu peri-postnatal cu buprenorfină/naloxonă; totuși, administrarea pe cale orală de doze mari de buprenorfină la femele și pe parcursul gestației și alăptării a dus la dificultăți de parturiție (posibil ca urmare a efectului sedativ al buprenorfinei), la o mortalitate neonatală crescută și la o ușoară întârziere în ceea ce privește dezvoltarea unor anumite funcții neurologice (reflexul de redresare pe suprafață și reflexul de tresărire) la șobolanii nou-născuți.

Administrarea de buprenorfină/naloxonă în dieta șobolanilor, în doză de 500 ppm sau mai mare, a determinat o reducere a fertilității, evidențiată prin scăderea ratelor de concepție la femele. O doză de 100 ppm în dietă (expunerea la buprenorfină fiind estimată la aproximativ 2,4 ori față de doza umană de 24 mg buprenorfină/naloxonă pe baza ASC, concentrațiile plasmatice de naloxonă au fost sub limita de detecție la șobolan) nu a prezentat nicio reacție adversă asupra fertilității femelelor.

A fost efectuat un studiu de carcinogenitate la șobolan cu buprenorfină/naloxonă în doze de 7 mg/kg și zi, 30 mg/kg și zi și 120 mg/kg și zi, cu expunere estimată ca fiind multiplu de 3 ori până la de 75 ori față de o doză umană sublinguală zilnică de 16 mg, calculată ca mg/m^2. În toate grupurile de dozaje au fost observate creșteri semnificative statistic ale incidenței adenoamelor benigne ale celulelor interstițiale testiculare (celule Leydig).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Macrogol
Maltitol lichid
Aromă naturală de limetă
Hipromeloză
Acid citric
Acesulfam de potasiu
Citrat de sodiu
Galben amurg (E110)

Cerneală de imprimare
Propilenglicol (E1520)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Filmele sunt ambalate în plicuri individuale cu protecție împotriva copiilor, formate din patru straturi compozite de polietilenă-tereftalat (PET), polietilenă de joasă densitate (PEJD), folie de aluminiu și polietilenă de joasă densitate (PEJD), termosudate pe margini.

Conținutul: 7 × 1, 14 × 1 și 28 × 1 filme sublinguale.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublin 2
D02 DK44
Irlanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

<u>Suboxone 2 mg/0,5 mg film sublingual</u>
EU/1/06/359/007 7 × 1 film sublingual
EU/1/06/359/008 14 × 1 film sublingual
EU/1/06/359/009 28 × 1 film sublingual

<u>Suboxone 4 mg/1 mg film sublingual</u>
EU/1/06/359/010 7 × 1 film sublingual
EU/1/06/359/011 14 × 1 film sublingual
EU/1/06/359/012 28 × 1 film sublingual

<u>Suboxone 8 mg/2 mg film sublingual</u>
EU/1/06/359/013 7 × 1 film sublingual
EU/1/06/359/014 14 × 1 film sublingual
EU/1/06/359/015 28 × 1 film sublingual

<u>Suboxone 12 mg/3 mg film sublingual</u>
EU/1/06/359/016 7 × 1 film sublingual
EU/1/06/359/017 14 × 1 film sublingual
EU/1/06/359/018 28 × 1 film sublingual

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 26 septembrie 2006
Data ultimei reînnoiri: 16 septembrie 2011

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente https://www.ema.europa.eu.

ANEXA II

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricanților responsabili pentru eliberarea seriei

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublin 2
D02 DK44
Irlanda

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală specială și restrictivă (vezi Anexa 1: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III

ETICHETAREA ŞI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

PACHET DE 7 și 28 COMPRIMATE CU O CONCENTRAȚIE DE 2 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Suboxone 2 mg/0,5 mg comprimate sublinguale
buprenorfină/naloxonă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține 2 mg buprenorfină (sub formă de clorhidrat) și 0,5 mg naloxonă (sub formă de clorhidrat dihidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

7 comprimate sublinguale
28 comprimate sublinguale

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare sublinguală
A nu se înghiți.
Țineți comprimatul sub limbă până când se dizolvă.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublin 2
D02 DK44
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/06/359/001	7 comprimate sublinguale 2 mg
EU/1/06/359/002	28 comprimate sublinguale 2 mg

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Suboxone 2 mg/0,5 mg comprimate sublinguale

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

PACHET DE 7 şi 28 COMPRIMATE CU O CONCENTRAȚIE DE 2 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Suboxone 2 mg/0,5 mg comprimate sublinguale
buprenorfină/naloxonă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Indivior Europe Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

PACHET DE 7 și 28 COMPRIMATE CU O CONCENTRAȚIE DE 8 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Suboxone 8 mg/2 mg comprimate sublinguale
buprenorfină/naloxonă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține 8 mg buprenorfină (sub formă de clorhidrat) și 2 mg naloxonă (sub formă de de clorhidrat dihidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

7 comprimate sublinguale
28 comprimate sublinguale

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare sublinguală
A nu se înghiți.
Țineți comprimatul sub limbă până când se dizolvă.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublin 2
D02 DK44
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/06/359/003	7 comprimate sublinguale 8 mg
EU/1/06/359/004	28 comprimate sublinguale 8 mg

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Suboxone 8 mg/2 mg comprimate sublinguale

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

PACHET DE 7 şi 28 COMPRIMATE CU O CONCENTRAȚIE DE 8 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Suboxone 8 mg/2 mg comprimate sublinguale
buprenorfină/naloxonă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Indivior Europe Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

PACHET DE 7 și 28 COMPRIMATE CU O CONCENTRAȚIE DE 16 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Suboxone 16 mg/4 mg comprimate sublinguale
buprenorfină/naloxonă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține 16 mg buprenorfină (sub formă de clorhidrat) și 4 mg naloxonă (sub formă de de clorhidrat dihidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

7 comprimate sublinguale
28 comprimate sublinguale

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare sublinguală
A nu se înghiți.
Țineți comprimatul sub limbă până când se dizolvă.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublin 2
D02 DK44
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/06/359/005	7 comprimate sublinguale 16 mg
EU/1/06/359/006	28 comprimate sublinguale 16 mg

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Suboxone 16 mg/4 mg comprimate sublinguale

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

PACHET DE 7 şi 28 COMPRIMATE CU O CONCENTRAȚIE DE 16 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Suboxone 16 mg/4 mg comprimate sublinguale
buprenorfină/naloxonă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Indivior Europe Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE DIN CARTON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Suboxone 2 mg/0,5 mg film sublingual
buprenorfină/naloxonă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare film conține buprenorfină 2 mg (sub formă de clorhidrat) și naloxonă 0,5 mg (sub formă de clorhidrat dihidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține maltitol lichid și galben amurg (E110)
Vezi prospectul pentru mai multe informații

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Film sublingual

7 × 1 film sublingual
14 × 1 film sublingual
28 × 1 film sublingual

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Numai pentru administrare sublinguală și/sau administrare bucală.
Nu înghițiți și nu mestecați.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 25°C

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublin 2
D02 DK44
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Suboxone 2 mg/0,5 mg film sublingual

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

PLIC

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Suboxone 2 mg/0,5 mg film sublingual
buprenorphine/naloxone
buprenorfină/naloxonă

2. MODUL DE ADMINISTRARE

administrare sublinguală și/sau administrare bucală

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 film sublingual

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE DIN CARTON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Suboxone 4 mg/1 mg film sublingual
buprenorfină/naloxonă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare film conține buprenorfină 4 mg (sub formă de clorhidrat) și naloxonă 1 mg (sub formă de clorhidrat dihidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține maltitol lichid și galben amurg (E110)
Vezi prospectul pentru mai multe informații

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Film sublingual

7 × 1 film sublingual
14 × 1 film sublingual
28 × 1 film sublingual

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Numai pentru administrare sublinguală și/sau administrare bucală.
Nu înghițiți și nu mestecați.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 25°C

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublin 2
D02 DK44
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Suboxone 4 mg/1 mg film sublingual

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

PLIC

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Suboxone 4 mg/1 mg film sublingual
buprenorphine/naloxone
buprenorfină/naloxonă

2. MODUL DE ADMINISTRARE

administrare sublinguală și/sau administrare bucală

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 film sublingual

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE DIN CARTON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Suboxone 8 mg/2 mg film sublingual
buprenorfină/naloxonă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare film conține buprenorfină 8 mg (sub formă de clorhidrat) și naloxonă 2 mg (sub formă de clorhidrat dihidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține maltitol lichid și galben amurg (E110)
Vezi prospectul pentru mai multe informații

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Film sublingual

7 × 1 film sublingual
14 × 1 film sublingual
28 × 1 film sublingual

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Numai pentru administrare sublinguală și/sau administrare bucală.
Nu înghițiți și nu mestecați.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 25°C

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublin 2
D02 DK44
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Suboxone 8 mg/2 mg film sublingual

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

PLIC

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Suboxone 8 mg/2 mg film sublingual
buprenorphine/naloxone
buprenorfină/naloxonă

2. MODUL DE ADMINISTRARE

administrare sublinguală și/sau administrare bucală

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 film sublingual

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE DIN CARTON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Suboxone 12 mg/3 mg film sublingual
buprenorfină/naloxonă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare film conține buprenorfină 12 mg (sub formă de clorhidrat) și naloxonă 3 mg (sub formă de clorhidrat dihidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține maltitol lichid și galben amurg (E110)
Vezi prospectul pentru mai multe informații

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Film sublingual

7 × 1 film sublingual
14 × 1 film sublingual
28 × 1 film sublingual

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Numai pentru administrare sublinguală și/sau administrare bucală.
Nu înghițiți și nu mestecați.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 25°C

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublin 2
D02 DK44
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Suboxone 12 mg/3 mg film sublingual

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

PLIC

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Suboxone 12 mg/3 mg film sublingual
buprenorphine/naloxone
buprenorfină/naloxonă

2. MODUL DE ADMINISTRARE

administrare sublinguală și/sau administrare bucală

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 film sublingual

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Suboxone 2 mg/0,5 mg comprimate sublinguale
Suboxone 8 mg/2 mg comprimate sublinguale
Suboxone 16 mg/4 mg comprimate sublinguale

buprenorfină/naloxonă

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.
- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Suboxone și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Suboxone
3. Cum să luați Suboxone
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Suboxone
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Suboxone și pentru ce se utilizează

Suboxone este utilizat pentru tratamentul dependenței de medicamente opioide (narcotice) precum heroina sau morfina, la dependenții de droguri care au fost de acord să fie tratați pentru dependența lor.

Suboxone este utilizat la adulți și adolescenți cu vârsta de peste 15 ani, care primesc și asistență medicală, socială și psihologică.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Suboxone

Nu luați Suboxone
- dacă sunteți **alergic** la **buprenorfină, naloxonă** sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6);
- dacă aveți **probleme grave cu respirația**;
- dacă aveți **probleme grave cu ficatul**;
- dacă aveți **intoxicație alcoolică** sau dacă aveți tremur, transpirații, anxietate, stare de confuzie sau halucinații cauzate de alcool;
- dacă **luați naltrexonă** sau **nalmefenă** pentru tratamentul dependenței de alcool etilic sau opioide.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Suboxone, adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți:
- astm sau alte probleme de respirație
- probleme cu ficatul, precum hepatita
- tensiune arterială scăzută
- ați suferit recent o leziune la cap sau o boală cerebrală

- o afecțiune urinară (corelată în special cu prostata mărită la bărbați)
- orice boală de rinichi
- probleme cu glanda tiroidă
- afecțiune adrenocorticală (de exemplu boală Addison)
- depresie sau alte afecțiuni care sunt tratate cu antidepresive. Utilizarea acestor medicamente împreună cu Suboxone poate avea ca rezultat sindromul serotoninergic, o afecțiune care poate pune în pericol viața (vezi „Suboxone împreună cu alte medicamente”).

Aspecte importante de care trebuie să fiți conștienți:

- În cazul ingestiei accidentale sau al suspiciunii de ingestie trebuie contactată imediat o unitate de urgență.

- **Monitorizare suplimentară**
  S-ar putea să fiți monitorizat mai atent de către medicul dumneavoastră dacă aveți vârsta peste 65 de ani.

- **Utilizare incorectă și abuz**
  Acest medicament poate fi o țintă pentru persoanele care fac abuz de medicamente pe bază de prescripție și trebuie păstrat într-un loc sigur pentru a-l proteja împotriva furtului (vezi pct. 5). **Nu dați acest medicament altor persoane**. **Poate duce la deces sau le poate dăuna în alt fel.**

- **Probleme respiratorii**
  Unele persoane au decedat din cauza insuficienței respiratorii (incapacitatea de a respira), deoarece au luat în mod incorect buprenorfină sau au luat-o în asociere cu alte deprimante ale sistemului nervos central precum alcoolul, benzodiazepinele (tranchilizantele) sau alte opioide.

  Acest medicament poate cauza deprimare respiratorie severă (reducerea abilității de a respira) posibil letală la copii și oameni non-dependenți care îl iau accidental sau deliberat.

- **Tulburări de respirație în somn**
  Suboxone poate provoca tulburări de respirație în somn, precum apnee în somn (pauze de respirație în timpul somnului) și hipoxemie în somn (un nivel scăzut de oxigen în sânge). Simptomele pot include pauze de respirație în timpul somnului, trezirea în timpul nopții din pricina respirației dificile, dificultăți de menținere a somnului sau somnolență excesivă în timpul zilei. Dacă dumneavoastră sau o altă persoană observați aceste simptome, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acesta poate lua în considerare reducerea dozei.

- **Dependență**
  Acest medicament poate crea dependență.

- **Simptome de sevraj**
  Acest medicament poate determina apariția simptomelor de sevraj dacă îl luați la scurt timp după utilizarea unui opioid. Trebuie să așteptați cel puțin 6 ore după utilizarea unui opioid cu acțiune rapidă (spre exemplu morfină, heroină) sau cel puțin 24 de ore după utilizarea unui opioid cu acțiune îndelungată, precum metadona.

  De asemenea, acest medicament poate cauza simptome de sevraj dacă renunțați brusc la el. Vezi pct. 3, „Oprirea tratamentului”.

- **Afectarea ficatului**
  A fost raportată afectarea ficatului după administrarea de Suboxone, în special în cazul utilizării incorecte a medicamentului. Acest lucru poate avea drept cauză și infecțiile virale (de exemplu hepatită cronică C), abuzul de alcool, anorexia sau utilizarea altor medicamente cu capacitatea de a vă afecta ficatul (vezi pct. 4). **Pot fi efectuate de către medicul dumneavoastră teste de**

sânge periodice pentru a vă monitoriza starea ficatului. Informați-vă medicul dacă aveți eventuale probleme de ficat, înainte de a începe tratamentul cu Suboxone.

- **Tensiunea arterială**
  Acest medicament poate determina scăderea bruscă a tensiunii arteriale, făcându-vă să aveți amețeli dacă vă ridicați brusc în picioare după ce ați stat așezat sau întins.

- **Diagnosticul altor afecțiuni medicale neînrudite**
  Acest medicament poate masca simptomele de durere ce pot ajuta la diagnosticarea unor boli. Trebuie să comunicați medicului dumneavoastră că luați acest medicament.

Copii și adolescenți
Nu administrați acest medicament **copiilor și adolescenților cu vârsta sub 15 ani**. Dacă aveți vârsta cuprinsă între 15 și 18 ani, s-ar putea să fiți monitorizat mai atent de către medicul dumneavoastră pe durata tratamentului, din cauza lipsei datelor pentru această grupă de vârstă.

Suboxone împreună cu alte medicamente
Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Unele medicamente pot amplifica efectele adverse ale Suboxone; acestea pot produce reacții grave. În timp ce luați Suboxone, nu luați niciun alt medicament fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră, în special referitor la:

- **Benzodiazepine** (utilizate pentru tratamentul anxietății sau al tulburărilor de somn) cum sunt diazepam, temazepam sau alprazolam**.** Utilizarea Suboxone concomitent cu medicamente sedative, cum sunt benzodiazepinele sau medicamentele înrudite, determină creșterea riscului de somnolență, dificultăți de respirație (deprimare respiratorie), comă și poate pune viața în pericol. Din această cauză, utilizarea concomitentă trebuie luată în considerare numai atunci când nu sunt posibile alte opțiuni de tratament.
  Cu toate acestea, dacă medicul dumneavoastră vă prescrie Suboxone împreună cu medicamente sedative, doza și durata tratamentului concomitent trebuie limitate de către medicul dumneavoastră.
  Vă rugăm să îi spuneți medicului dumneavoastră despre toate medicamentele sedative pe care le luați și să urmați cu strictețe recomandarea medicului privind doza. Poate fi util să informați prietenii sau rudele pentru ca aceștia să cunoască semnele și simptomele de mai sus. Contactați-l pe medicul dumneavoastră atunci când manifestați astfel de simptome.

- Gabapentină sau pregabalină pentru tratarea epilepsiei sau a durerii datorate afectării fibrelor nervoase (durere neuropatică).

- **Alte medicamente care vă pot provoca somnolență**, utilizate pentru tratarea unor boli precum anxietatea, insomnia, convulsiile/crizele epileptice, durerea. Aceste tipuri de medicamente vă pot reduce gradul de vigilență, făcându-vă dificile conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor. Acestea pot produce de asemenea deprimarea sistemului nervos central, fapt foarte grav. În continuare se află o listă de exemple ale acestor tipuri de medicamente:

- Alte medicamente care conțin opioide cum sunt metadona, anumite analgezice și medicamente de suprimare a tusei.
- Antidepresivele (utilizate pentru tratamentul depresiei), cum sunt izocarboxazida, fenelzina, selegelina, tranilcipromina și valproatul, pot amplifica efectele acestui medicament.
- Antagoniștii sedativi ai receptorului H_1 (utilizați pentru tratarea reacțiilor alergice), cum sunt difenhidramina și clorfenamina.
- Barbituricele (utilizate pentru a produce somn sau sedare), cum sunt fenobarbitalul, secobarbitalul.
- Tranchilizantele (utilizate pentru a produce somn sau sedare), cum este cloralhidratul.

Antidepresive precum moclobemidă, tranilcipromină, citalopram, escitalopram, fluoxetină, fluvoxamină, paroxetină, sertralină, duloxetină, venlafaxină, amitriptilină, doxepină sau trimipramină. Aceste medicamente pot interacționa cu Suboxone și puteți manifesta simptome precum contracții involuntare și ritmice ale mușchilor, inclusiv ale mușchilor care controlează mișcarea ochilor, agitație, halucinații, comă, transpirație abundentă, tremurături, exagerarea reflexelor, tensiune musculară crescută, temperatură a corpului peste 38°C. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă manifestați astfel de simptome.

- Clonidina (utilizată în tratarea hipertensiunii arteriale) poate accentua efectele acestui medicament.
- Antiretroviralele (utilizate pentru a trata HIV) cum sunt ritonavirul, nelfinavirul, indinavirul, pot amplifica efectele acestui medicament.
- Unii agenți antifungici (utilizați pentru a trata infecțiile fungice) cum sunt ketoconazolul, itraconazolul, anumite antibiotice, pot prelungi efectele acestui medicament.
- Unele medicamente pot reduce efectul Suboxone. Acestea includ medicamente utilizate pentru tratarea epilepsiei (cum sunt carbamazepina și fenitoina) și medicamente utilizate pentru tratamentul tuberculozei (rifampicina).
- Naltrexona și nalmefena (medicamente utilizate pentru tratamentul dependenței) pot împiedica efectele terapeutice ale Suboxone. Acestea nu trebuie administrate în același timp cu tratamentul cu Suboxone deoarece, puteți prezenta un debut brusc al simptomelor prelungite și intense de sevraj.

Suboxone împreună cu alimente, băuturi și alcool
Nu consumați alcool în timpul tratamentului cu acest medicament. Alcoolul poate amplifica somnolența și poate crește riscul de insuficiență respiratorie dacă este luat cu Suboxone. Nu înghițiți și nu consumați alimente sau orice băuturi până când comprimatul nu este complet dizolvat.

Sarcina și alăptarea
Dacă sunteți gravidă sau alăptați, dacă credeți că sunteți gravidă sau dacă intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Nu se cunosc riscurile utilizării de Suboxone la femeile gravide. Acesta va decide dacă tratamentul dumneavoastră trebuie continuat cu un medicament alternativ.

Atunci când sunt administrate în timpul sarcinii, în special în sarcinile avansate, medicamentele de tipul Suboxone pot produce simptome de sevraj, inclusiv probleme de respirație ale copilului nou-născut. Acestea pot apărea la câteva zile după naștere.

Nu alăptați în timp ce luați acest medicament, deoarece buprenorfina trece în laptele matern.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor
Nu conduceți vehicule, nu mergeți pe bicicletă, nu folosiți niciun instrument sau utilaj și nu efectuați activități periculoase **până când nu aflați ce efecte are acest medicament asupra dumneavoastră**. Suboxone poate determina somnolență, amețeală sau afectarea gândirii. Aceasta poate apărea mai des în primele săptămâni de tratament, când doza este modificată, însă se poate întâmpla și în cazul în care consumați alcool sau luați alte medicamente sedative în timp ce luați Suboxone.

Suboxone conține lactoză și sodiu.
Acest medicament conține lactoză. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Suboxone

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Tratamentul dumneavoastră este prescris și monitorizat de medici care au experiență în tratamentul dependenței de droguri.

Medicul dumneavoastră va stabili care este cea mai potrivită doză pentru dumneavoastră. Pe parcursul tratamentului, medicul vă poate ajusta doza, în funcție de răspunsul dumneavoastră la tratament.

Începerea tratamentului
Doza inițială recomandată pentru adulți și adolescenți de peste 15 ani este de obicei de două comprimate sublinguale de Suboxone 2 mg/0,5 mg.

Această doză poate fi administrată de două ori în ziua 1, în funcție de nevoile dumneavoastră.

Trebuie să cunoașteți semnele clare de sevraj înainte de a lua prima doză de Suboxone. Medicul dumneavoastră vă va spune când să luați prima doză.

- Începerea tratamentului cu Suboxone în timp ce sunteți **dependent de heroină**

  Dacă sunteți dependent de heroină sau de un opioid cu acțiune pe termen scurt, prima dumneavoastră doză trebuie luată atunci când apar semnele de sevraj, **la cel puțin 6 ore de la ultima utilizare de opioide**.

- Începerea tratamentului cu Suboxone în timp ce sunteți **dependent de metadonă**

  Dacă luați metadonă sau un opioid cu durată lungă de acțiune, doza de metadonă trebuie redusă în mod ideal la sub 30 mg/zi înainte de a începe tratamentul cu Suboxone. Prima doză de Suboxone trebuie luată atunci când apar semnele de sevraj, **la cel puțin 24 de ore după ultima doză de metadonă**.

Administrarea de Suboxone

- Luați doza o dată pe zi punând comprimatele sub limbă.

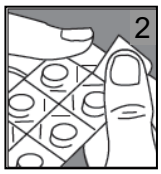
- Țineți comprimatele sub limbă până când s-au **dizolvat complet**. Aceasta poate dura 5-10 minute.

- Nu mestecați și nu înghițiți comprimatele, întrucât medicamentul nu va funcționa și se poate să aveți simptome de sevraj.

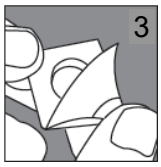
Nu consumați alimente sau băuturi până când comprimatele nu s-au dizolvat complet.

Scoaterea comprimatului din blister

1 - Nu împingeți comprimatul prin folie.



2 - Îndepărtați numai o secțiune din blister, rupând-o pe linia perforată.



3 – Începând de la marginea unde sigiliul este ridicat, desfaceți folia de pe spate pentru a scoate comprimatul

Dacă blisterul este deteriorat, aruncați comprimatul.

Ajustarea dozei și terapia de întreținere: În primele zile după ce începeți tratamentul, medicul vă poate crește doza de Suboxone, în funcție de nevoile dumneavoastră. Dacă credeți că efectul Suboxone este prea puternic sau prea slab, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. **Doza zilnică maximă este de buprenorfină 24 mg.**

După o perioadă de tratament efectuat cu succes, puteți conveni cu medicul să reduceți doza în mod gradual la o doză de întreținere mai mică.

Oprirea tratamentului

În funcție de starea dumneavoastră, doza de Suboxone poate fi redusă în continuare, sub supraveghere medicală atentă, în cele din urmă putând fi întreruptă definitiv.

Nu modificați tratamentul în niciun fel sau nu întrerupeți tratamentul fără permisiunea medicului care vă tratează.

Dacă luați mai mult Suboxone decât trebuie
Dacă dumneavoastră sau altcineva ia mai mult decât trebuie din acest medicament, trebuie să mergeți sau să fiți dus imediat la unitatea de primiri urgențe sau la spital pentru tratament, întrucât supradozajul cu Suboxone poate cauza probleme respiratorii grave și care pot pune viața în pericol. Simptomele supradozajului pot include senzație de somnolență și reflexe necoordonate și lente, vedere încețoșată și/sau vorbire îngreunată. Este posibil să nu reușiți să gândiți limpede și să respirați mult mai lent decât respirați dumneavoastră de obicei.

Dacă uitați să luați Suboxone
Dacă uitați să luați o doză, informați-vă medicul cât mai curând posibil.

Dacă încetați să luați Suboxone
Nu modificați tratamentul în niciun fel și nu opriți tratamentul fără acordul medicului care vă tratează. **Oprirea bruscă a tratamentului poate determina simptome de sevraj.**

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Adresați-vă imediat medicului sau cereți îngrijire medicală de urgență dacă prezentați efecte adverse, cum sunt:

- umflarea feței, buzelor, limbii sau gâtului, care ar putea cauza dificultăți de înghițire sau respirație, urticarie/iritații severe. Acestea pot fi semne ale unei reacții alergice care vă poate pune viața în pericol.
- senzație de somnolență și lipsă de coordonare, vedere încețoșată, vorbire neclară, incapacitatea de a gândi eficient sau clar, sau respirația este mai lentă decât este de obicei.

De asemenea, spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă manifestați reacții adverse precum:
- oboseală severă, mâncărimi însoțite de îngălbenirea pielii sau a ochilor. Acestea ar putea fi simptome ale unei afectări a ficatului.
- vedeți sau auziți lucruri ireale (halucinații).

Reacții adverse raportate la Suboxone

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de una din 10 persoane):
Insomnie (incapacitatea de a dormi), constipație, greață, transpirație excesivă, durere de cap, sindrom de sevraj.
Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):
Scădere în greutate, umflare a mâinilor și a picioarelor, somnolență, anxietate, nervozitate, furnicături, depresie, scădere a apetitului sexual, creștere a tensiunii musculare, gânduri anormale, lăcrimare crescută (umezirea ochilor) sau altă tulburare legată de lăcrimare, bufeuri, tensiune arterială crescută, migrene, secreție nazală crescută, durere în gât și durere la înghițire, tuse accentuată, probleme de stomac sau alt tip de disconfort gastric, diaree, înroșire a gurii, funcție hepatică anormală, flatulență, vărsături, erupție tranzitorie pe piele, mâncărimi, urticarie, dureri, durere articulară, durere musculară, crampe la nivelul membrelor inferioare (spasme musculare), dificultăți în obținerea sau menținerea erecției, anomalii urinare, durere abdominală, durere de spate, slăbiciune, infecție, frisoane, durere la nivelul pieptului, febră, simptome de tip gripal, senzație generală de disconfort, leziuni accidentale produse de pierderea atenției sau a coordonării, leșin, amețeală.
Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):
Umflare a ganglionilor (noduli limfatici), agitație, tremurături, vise neobișnuite, activitate musculară excesivă, depersonalizare (nu vă simțiți dumneavoastră înșivă), dependență de medicament, amnezie (tulburări de memorie), pierdere a interesului, tulburări de atenție, senzație exagerată de bine, convulsii (crize convulsive), tulburări de vorbire, dimensiune mică a pupilelor, dificultăți la urinare, vedere încețoșată, inflamarea sau infecția ochilor, ritm cardiac rapid sau lent, tensiune arterială scăzută, palpitații, atac de cord, senzație de constricție la nivelul pieptului, senzație de lipsă de aer, astm, căscat, probleme la nivelul cavității bucale, modificarea culorii limbii, acnee, noduli cutanați, cădere a părului, piele uscată sau scuamoasă, inflamația articulațiilor, infecție a tractului urinar, teste de sânge anormale, sânge în urină, ejaculare anormală, probleme menstruale sau vaginale, calculi renali, proteine în urină, urinare

dureroasă sau dificilă, sensibilitate la cald sau frig, accident vascular cerebral cauzat de căldură, pierdere a apetitului alimentar, sentimente de ostilitate.
Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile):
Sindrom brusc de sevraj cauzat de administrarea de Suboxone prea devreme după utilizarea de opioide ilegale, sindrom de sevraj la nou-născuți, respirație lentă sau dificultăți respiratorii, carii dentare, leziuni ale ficatului cu sau fără icter, halucinații, umflarea feței și gâtului sau reacții alergice care vă pot pune viața în pericol, scădere a tensiunii arteriale la ridicarea în picioare din poziția șezut sau întins.

Utilizarea incorectă a acestui medicament prin injectare poate determina simptome de sevraj, infecții, alte reacții cutanate și probleme hepatice cu potențial grav (vezi „Atenționări și precauții”).

Raportarea reacțiilor adverse
Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Suboxone

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor și a altor **persoane din casă**. **Poate provoca vătămări grave, și poate fi letal pentru persoanele care pot lua acest medicament accidental sau intenționat fără să le fi fost prescris.**

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare. Cu toate acestea, Suboxone poate fi o țintă pentru persoanele care fac abuz de medicamentele cu prescripție. Păstrați acest medicament într-un loc sigur pentru a-l proteja împotriva furtului.

Păstrați blisterul în siguranță.
Nu deschideți niciodată blisterul în avans.
Nu luați acest medicament în prezența copiilor.
Trebuie să se contacteze imediat o unitate de primiri urgențe în cazul ingestiei accidentale sau atunci când se suspectează ingestia.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Suboxone

- Substanțele active sunt buprenorfina și naloxona.
  Fiecare comprimat sublingual de 2 mg/0,5 mg conține buprenorfină 2 mg (sub formă de clorhidrat) și naloxonă 0,5 mg (sub formă de clorhidrat dihidrat).
  Fiecare comprimat sublingual de 8 mg/2 mg conține buprenorfină 8 mg (sub formă de clorhidrat) și naloxonă 2 mg (sub formă de clorhidrat dihidrat).
  Fiecare comprimat sublingual de 16 mg/4 mg conține buprenorfină 16 mg (sub formă de clorhidrat) și naloxonă 4 mg (sub formă de clorhidrat dihidrat).

- Celelalte componente sunt lactoză monohidrat, manitol, amidon de porumb, povidonă K 30, acid citric anhidru, citrat de sodiu, stearat de magneziu, acesulfam de potasiu și aromă naturală de lămâne și lime.

Cum arată Suboxone și conținutul ambalajului

Comprimatele sublinguale Suboxone 2 mg/0,5 mg sunt comprimate hexagonale, biconvexe, de culoare albă, cu dimensiunea de 6,5 mm și având „N2” gravat pe o parte.
Comprimatele sublinguale Suboxone 8 mg/2 mg sunt comprimate hexagonale, biconvexe, de culoare albă, cu dimensiunea de 11 mm și având „N8” gravat pe o parte.
Comprimatele sublinguale Suboxone 16 mg/4 mg sunt comprimate rotunde, biconvexe, de culoare albă, cu dimensiunea de 10,5 mm și având „N16” gravat pe o parte.

Comprimatele sunt ambalate în ambalaje cu 7 și 28 comprimate.
Conținutul: cutii de carton cu 7 × 1, 14 × 1 și 28 × 1 filme.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul
Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublin 2
D02 DK44
Irlanda

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

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

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

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

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

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

Norge
Indivior Europe Limited
Tlf: 80016773

e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Acest prospect a fost revizuit în {luna AAAA}.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: https://www.ema.europa.eu.

Prospect: Informații pentru utilizator

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

buprenorfină/naloxonă
(buprenorphine/naloxone)

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.
- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Suboxone și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Suboxone
3. Cum să luați Suboxone
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Suboxone
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Suboxone și pentru ce se utilizează

Suboxone este utilizat pentru tratamentul **dependenței de medicamente opioide (narcotice) precum heroina sau morfina, la pacienții care** au fost de acord să fie tratați pentru dependența lor.

Suboxone este utilizat la **adulți și adolescenți cu vârsta de peste 15 ani**, care primesc și asistență medicală, socială și psihologică.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Suboxone

Nu luați Suboxone:
- dacă sunteți **alergic** la **buprenorfină, naloxonă** sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6);
- dacă aveți **probleme grave cu respirația**;
- dacă aveți **probleme grave cu ficatul**;
- dacă aveți **intoxicație alcoolică** sau dacă aveți tremur, transpirații, anxietate, stare de confuzie sau halucinații cauzate de alcool;
- dacă **luați naltrexonă** sau **nalmefenă** pentru tratamentul dependenței de alcool etilic sau opioide.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Suboxone, adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți:
- astm sau alte probleme de respirație
- probleme cu ficatul, precum hepatita
- tensiune arterială scăzută
- ați suferit recent o leziune la cap sau o boală cerebrală

- o afecțiune urinară (corelată în special cu prostata mărită la bărbați)
- orice boală de rinichi
- probleme cu glanda tiroidă
- afecțiune adrenocorticală (de exemplu boală Addison)
- depresie sau alte afecțiuni care sunt tratate cu antidepresive. Utilizarea acestor medicamente împreună cu Suboxone poate avea ca rezultat sindromul serotoninergic, o afecțiune care poate pune viața în pericol (vezi „Suboxone împreună cu alte medicamente”).

Aspecte importante de care trebuie să fiți conștienți:
- În cazul ingestiei accidentale sau al suspiciunii de ingestie trebuie contactată imediat o unitate de urgență.

- **Monitorizare suplimentară**
  S-ar putea să fiți monitorizat mai atent de către medicul dumneavoastră dacă aveți vârsta peste 65 de ani.

- **Utilizare incorectă și abuz**
  Acest medicament poate fi o țintă pentru persoanele care fac abuz de medicamente pe bază de prescripție și trebuie păstrat într-un loc sigur pentru a-l proteja împotriva furtului (vezi pct. 5). **Nu dați acest medicament altor persoane**. **Poate duce la deces sau le poate dăuna în alt fel.**

- **Probleme respiratorii**
  Unele persoane au decedat din cauza insuficienței respiratorii (incapacitatea de a respira), deoarece au luat în mod incorect buprenorfină sau au luat-o în asociere cu alte deprimante ale sistemului nervos central precum alcoolul, benzodiazepinele (tranchilizantele) sau alte opioide.

  Acest medicament poate cauza deprimare respiratorie severă (reducerea abilității de a respira) posibil letală la copii și oameni non-dependenți care îl iau accidental sau deliberat.

- **Tulburări de respirație în somn**
  Suboxone poate provoca tulburări de respirație în somn, precum apnee în somn (pauze de respirație în timpul somnului) și hipoxemie în somn (un nivel scăzut de oxigen în sânge). Simptomele pot include pauze de respirație în timpul somnului, trezirea în timpul nopții din pricina respirației dificile, dificultăți de menținere a somnului sau somnolență excesivă în timpul zilei. Dacă dumneavoastră sau o altă persoană observați aceste simptome, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acesta poate lua în considerare reducerea dozei.

- **Dependență**
  Acest medicament poate crea dependență.

- **Simptome de sevraj**
  Acest medicament poate determina apariția simptomelor de sevraj dacă îl luați la scurt timp după utilizarea unui opioid. Trebuie să așteptați cel puțin 6 ore după utilizarea unui opioid cu acțiune rapidă (spre exemplu morfină, heroină) sau cel puțin 24 de ore după utilizarea unui opioid cu acțiune îndelungată, precum metadona.

  De asemenea, acest medicament poate cauza simptome de sevraj dacă renunțați brusc la el. Vezi pct. 3, „Oprirea tratamentului”.

- **Afectarea ficatului**
  A fost raportată afectarea ficatului după administrarea de Suboxone, în special în cazul utilizării incorecte a medicamentului. Acest lucru poate avea drept cauză și infecțiile virale (de exemplu hepatită cronică C), abuzul de alcool, anorexia sau utilizarea altor medicamente cu capacitatea de a vă afecta ficatul (vezi pct. 4). **Pot fi efectuate de către medicul dumneavoastră teste de sânge periodice pentru a vă monitoriza starea ficatului. Informați-vă medicul dacă aveți eventuale probleme de ficat, înainte de a începe tratamentul cu Suboxone.**

- **Tensiunea arterială**
  Acest medicament poate determina scăderea bruscă a tensiunii arteriale, făcându-vă să aveți amețeli dacă vă ridicați brusc în picioare după ce ați stat așezat sau întins.

- **Diagnosticul altor afecțiuni medicale neînrudite**
  Acest medicament poate masca simptomele de durere ce pot ajuta la diagnosticarea unor boli. Trebuie să comunicați medicului dumneavoastră că luați acest medicament.

Copii și adolescenți
Nu administrați acest medicament **copiilor și adolescenților cu vârsta sub 15 ani**. Dacă aveți vârsta cuprinsă între 15 și 18 ani, s-ar putea să fiți monitorizat mai atent de către medicul dumneavoastră pe durata tratamentului, din cauza lipsei datelor pentru această grupă de vârstă.

Suboxone împreună cu alte medicamente
Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Unele medicamente pot amplifica efectele adverse ale Suboxone și pot produce reacții grave. În timp ce luați Suboxone, nu luați niciun alt medicament fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră, în special referitor la:

- **Benzodiazepine** (utilizate pentru tratamentul anxietății sau al tulburărilor de somn) cum sunt diazepam, temazepam sau alprazolam**.** Utilizarea Suboxone concomitent cu medicamente sedative, cum sunt benzodiazepinele sau medicamentele înrudite, determină creșterea riscului de somnolență, dificultăți de respirație (deprimare respiratorie), comă și poate pune viața în pericol. Din această cauză, utilizarea concomitentă trebuie luată în considerare numai atunci când nu sunt posibile alte opțiuni de tratament.
  Cu toate acestea, dacă medicul dumneavoastră vă prescrie Suboxone împreună cu medicamente sedative, doza și durata tratamentului concomitent trebuie limitate de către medicul dumneavoastră.
  Vă rugăm să îi spuneți medicului dumneavoastră despre toate medicamentele sedative pe care le luați și să urmați cu strictețe recomandarea medicului privind doza. Poate fi util să informați prietenii sau rudele pentru ca aceștia să cunoască semnele și simptomele de mai sus. Contactați-l pe medicul dumneavoastră atunci când manifestați astfel de simptome.

- Gabapentină sau pregabalină pentru tratarea epilepsiei sau a durerii datorate afectării fibrelor nervoase (durere neuropatică).

- **Alte medicamente care vă pot provoca somnolență**, utilizate pentru tratarea unor boli precum anxietatea, insomnia, convulsiile/crizele epileptice, durerea. Aceste tipuri de medicamente vă pot reduce gradul de vigilență, făcându-vă dificile conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor. Acestea pot produce de asemenea deprimarea sistemului nervos central, fapt foarte grav. În continuare se află o listă de exemple ale acestor tipuri de medicamente:

  - Alte medicamente care conțin opioide cum sunt metadona, anumite analgezice și medicamente de suprimare a tusei.
  - Antidepresivele (utilizate pentru tratamentul depresiei), cum sunt izocarboxazida, fenelzina, selegelina, tranilcipromina și valproatul, pot amplifica efectele acestui medicament.
  - Antagoniștii sedativi ai receptorului H1 (utilizați pentru tratarea reacțiilor alergice), cum sunt difenhidramina și clorfenamina.
  - Barbituricele (utilizate pentru a produce somn sau sedare), cum sunt fenobarbitalul, secobarbitalul.
  - Tranchilizantele (utilizate pentru a produce somn sau sedare), cum este cloralhidratul.

- **Antidepresive** precum moclobemidă, tranilcipromină, citalopram, escitalopram, fluoxetină, fluvoxamină, paroxetină, sertralină, duloxetină, venlafaxină, amitriptilină, doxepină sau

trimipramină. Aceste medicamente pot interacționa cu Suboxone și puteți manifesta simptome precum contracții involuntare și ritmice ale mușchilor, inclusiv ale mușchilor care controlează mișcarea ochilor, agitație, halucinații, comă, transpirație abundentă, tremurături, exagerarea reflexelor, tensiune musculară crescută, temperatură a corpului peste 38°C. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă manifestați astfel de simptome.

- Clonidina (utilizată în tratarea hipertensiunii arteriale) poate accentua efectele acestui medicament.
- Antiretroviralele (utilizate pentru a trata HIV) cum sunt ritonavirul, nelfinavirul, indinavirul, pot amplifica efectele acestui medicament.
- Unii agenți antifungici (utilizați pentru a trata infecțiile fungice) cum sunt ketoconazolul, itraconazolul, anumite antibiotice, pot prelungi efectele acestui medicament.
- Unele medicamente pot reduce efectul Suboxone. Acestea includ medicamente utilizate pentru tratarea epilepsiei (cum sunt carbamazepina și fenitoina) și medicamente utilizate pentru tratamentul tuberculozei (rifampicina).
- Naltrexona și nalmefena (medicamente utilizate pentru tratamentul dependenței) pot împiedica efectele terapeutice ale Suboxone. Acestea nu trebuie administrate în același timp cu tratamentul cu Suboxone deoarece, puteți prezenta un debut brusc al simptomelor prelungite și intense de sevraj.

Suboxone împreună cu alimente, băuturi și alcool
Nu consumați alcool în timpul tratamentului cu acest medicament. Alcoolul poate amplifica somnolența și poate crește riscul de insuficiență respiratorie dacă este luat cu Suboxone. Nu înghițiți și nu consumați alimente sau orice băuturi până când filmul nu este complet dizolvat.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea
Spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă, dacă credeți că sunteți gravidă sau dacă intenționați să rămâneți gravidă. Nu se cunosc riscurile utilizării de Suboxone la femeile gravide. Acesta va decide dacă tratamentul dumneavoastră trebuie continuat cu un medicament alternativ.

Atunci când sunt administrate în timpul sarcinii, în special în sarcinile avansate, medicamentele de tipul Suboxone pot produce simptome de sevraj, inclusiv probleme de respirație ale copilului nou-născut. Acestea pot apărea la câteva zile după naștere.

Nu alăptați în timp ce luați acest medicament, deoarece buprenorfina trece în laptele matern.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor
Nu conduceți vehicule, nu mergeți pe bicicletă, nu folosiți niciun instrument sau utilaj și nu efectuați activități periculoase **până când nu aflați ce efecte are acest medicament asupra dumneavoastră**. Suboxone poate determina somnolență, amețeală sau afectarea gândirii. Aceasta poate apărea mai des în primele săptămâni de tratament, când doza este modificată, însă se poate întâmpla și în cazul în care consumați alcool sau luați alte medicamente sedative în timp ce luați Suboxone.

Suboxone conține maltitol, galben amurg (E110) și sodiu.
Suboxone conține maltitol lichid. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

Suboxone conține galben amurg (E110), care poate provoca reacții alergice.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per film, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Suboxone

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Tratamentul dumneavoastră este prescris și monitorizat de medici care au experiență în tratamentul dependenței de droguri.

Medicul dumneavoastră va stabili care este cea mai potrivită doză pentru dumneavoastră. Pe parcursul tratamentului, medicul vă poate ajusta doza, în funcție de răspunsul dumneavoastră la tratament.

Începerea tratamentului
Doza inițială recomandată pentru adulți și adolescenți de peste 15 ani este de obicei de două filme sublinguale de Suboxone 2 mg/0,5 mg sau un film sublingual de Suboxone 4 mg/1 mg.

Această doză poate fi administrată de până la două ori în ziua 1, în funcție de nevoile dumneavoastră.

Trebuie să cunoașteți semnele clare de sevraj înainte de a lua prima doză de Suboxone. Medicul dumneavoastră vă va spune când să luați prima doză.

- Începerea tratamentului cu Suboxone în timp ce sunteți **dependent de heroină**

  Dacă sunteți dependent de heroină sau de un opioid cu acțiune pe termen scurt, prima dumneavoastră doză trebuie luată atunci când apar semnele de sevraj, **la cel puțin 6 ore de la ultima utilizare de opioide**.

- Începerea tratamentului cu Suboxone în timp ce sunteți **dependent de metadonă**

  Dacă luați metadonă sau un opioid cu durată lungă de acțiune, doza de metadonă trebuie redusă în mod ideal la sub 30 mg/zi înainte de a începe tratamentul cu Suboxone. Prima doză de Suboxone trebuie luată atunci când apar semnele de sevraj, **la cel puțin 24 de ore după ultima doză de metadonă**.

Ajustarea dozei și terapia de întreținere: În primele zile după ce începeți tratamentul, medicul vă poate crește doza de Suboxone, în funcție de nevoile dumneavoastră. Dacă credeți că efectul Suboxone este prea puternic sau prea slab, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. **Doza zilnică maximă este de buprenorfină 24 mg.**

După o perioadă de tratament efectuat cu succes, puteți conveni cu medicul să reduceți doza în mod gradual la o doză de întreținere mai mică.

Administrarea de Suboxone
- Luați doza o dată pe zi, la aproximativ aceeași oră.
- Se recomandă să vă umeziți gura înainte de a lua filmul.
- Așezați filmul sublingual sub limbă (administrare sublinguală) sau în interiorul obrazului (administrare bucală), conform indicațiilor medicului. Asigurați-vă că filmele nu sunt așezate unul peste celălalt.
- Țineți filmele în poziție sub limbă sau în interiorul obrazului până când **se dizolvă complet**.
- **Nu mestecați și nu înghițiți** filmul, deoarece medicamentul nu va avea efect și puteți dezvolta simptome de sevraj.
- Nu consumați alimente sau băuturi până când filmul nu este dizolvat complet.
- Nu împărțiți filmul în doze mai mici.

Scoaterea filmului din plic

Fiecare film Suboxone este ambalat într-un plic sigilat, protejat împotriva copiilor. Nu desfaceți plicul dacă nu sunteți pregătit să îl administrați.

Pentru a desface plicul, căutați linia punctată din partea de sus a plicului și îndoiți marginea plicului peste linia punctată (vezi Figura 1).

Figura 1

- Îndoirea plicului peste linia punctată va expune o fantă pe marginea îndoită a plicului, pe care o puteți rupe în direcția săgeții.

- Ca alternativă, puteți tăia plicul cu un foarfece de-a lungul săgeții (vezi Figura 2).

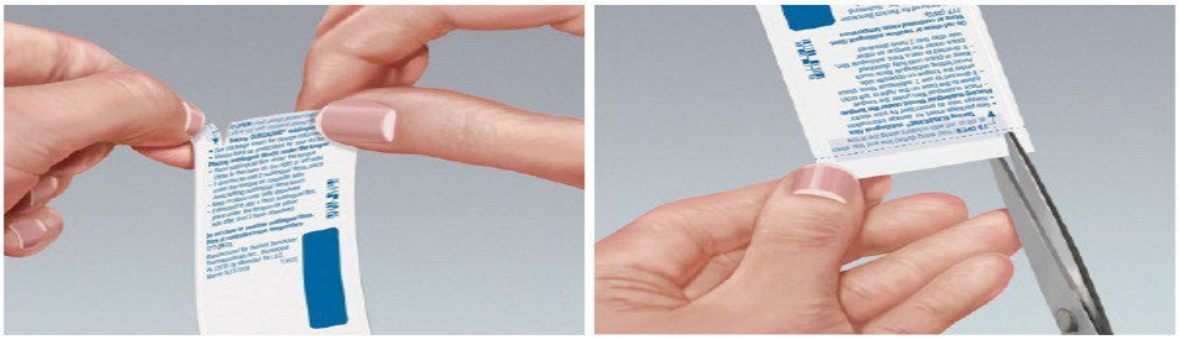


Figura 2

Dacă plicul este deteriorat, aruncați filmul.

Așezarea filmului sub limbă (administrare sublinguală):
Mai întâi, beți apă pentru a vă umezi gura. Astfel, filmul se va dizolva mai ușor. Apoi prindeți filmul între două degete de marginile exterioare și așezați-l sub limbă, aproape de bază, pe partea stângă sau dreaptă (vezi Figura 3).

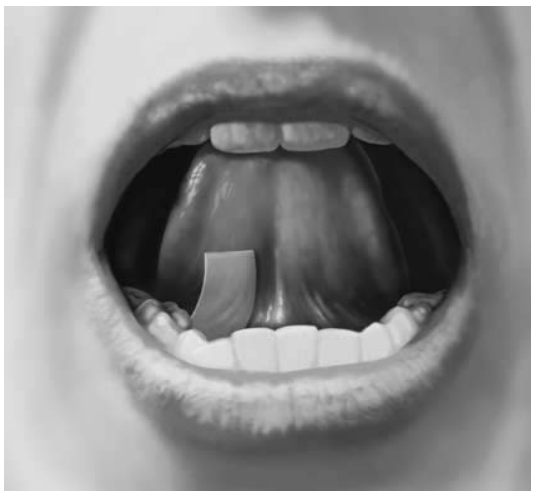


Figura 3

Dacă medicul vă spune să luați simultan două filme, așezați cel de-al doilea film sub limbă pe partea opusă. Asigurați-vă că filmele nu sunt așezate unul peste celălalt.
Dacă medicul vă spune să luați cel de-al treilea film, așezați-l sub limbă pe oricare parte după ce s-au dizolvat primele două filme.

Așezarea filmului în interiorul obrazului (administrare bucală):
Beți apă pentru a vă umezi gura. Prindeți filmul între două degete de marginile exterioare și așezați-l în interiorul obrazului drept sau stâng (vezi Figura 4).

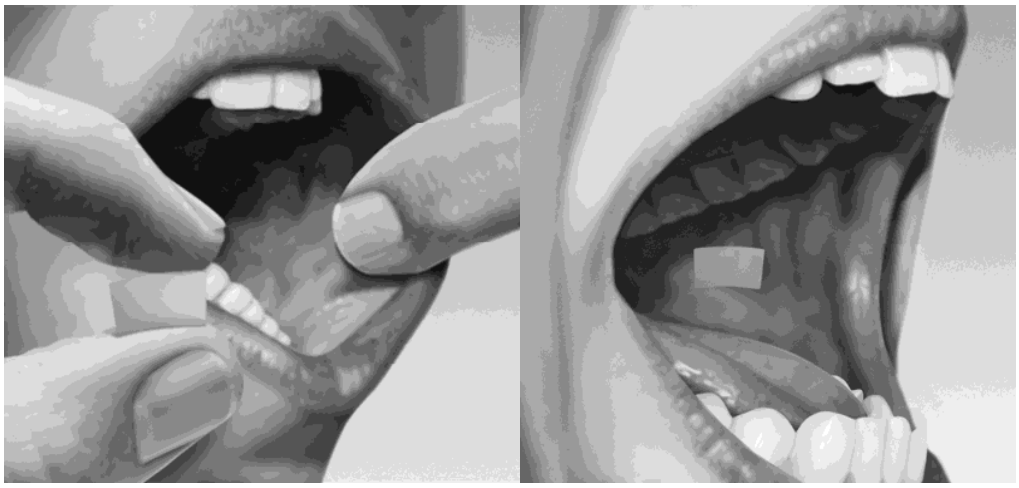


Figura 4

Dacă medicul vă spune să luați simultan două filme, așezați celălalt film în interiorul obrazului opus. Astfel, vă veți asigura că filmele nu sunt așezate unul peste celălalt. Dacă medicul vă spune să luați cel de-al treilea film, așezați-l în interiorul obrazului drept sau stâng după ce s-au dizolvat primele două filme.

Dacă luați mai mult Suboxone decât trebuie
Cereți intervenție medicală de urgență dacă dumneavoastră ați luat sau altcineva a luat prea mult din acest medicament.
Supradoza de Suboxone poate produce probleme respiratorii grave care pot pune viața în pericol.

Simptomele supradozajului pot include senzație de somnolență și reflexe necoordonate și lente, vedere încețoșată și/sau vorbire îngreunată. Este posibil să nu reușiți să gândiți limpede și să respirați mult mai lent decât respirați dumneavoastră de obicei.

Dacă uitați să luați Suboxone
Dacă uitați să luați o doză, informați-vă medicul cât mai curând posibil.

Dacă încetați să luați Suboxone
Oprirea bruscă a tratamentului poate determina simptome de sevraj. În funcție de starea dumneavoastră, doza de Suboxone poate fi redusă în continuare, sub supraveghere medicală atentă, în cele din urmă putând fi întreruptă definitiv. Nu modificați tratamentul în niciun fel sau nu întrerupeți tratamentul fără permisiunea medicului care vă tratează.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Adresați-vă imediat medicului sau cereți îngrijire medicală de urgență dacă prezentați efecte adverse, cum sunt:

- umflarea feței, buzelor, limbii sau gâtului, care ar putea cauza dificultăți de înghițire sau respirație, urticarie/iritații severe. Acestea pot fi semne ale unei reacții alergice care vă poate pune viața în pericol.
- senzație de somnolență și lipsă de coordonare, vedere încețoșată, vorbire neclară, incapacitatea de a gândi eficient sau clar, sau respirația este mai lentă decât este de obicei.
- oboseală severă, mâncărimi însoțite de îngălbenirea pielii sau a ochilor. Acestea ar putea fi simptome ale unei afectări a ficatului.
- vedeți sau auziți lucruri ireale (halucinații).

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de una din 10 persoane):
insomnie (incapacitatea de a dormi), constipație, greață, transpirație excesivă, durere de cap, sindrom de sevraj.
Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):
scădere în greutate, umflare a mâinilor și a picioarelor, somnolență, anxietate, nervozitate, furnicături, depresie, scădere a apetitului sexual, creștere a tensiunii musculare, gânduri anormale, lăcrimare crescută (umezirea ochilor) sau altă tulburare legată de lăcrimare, bufeuri, tensiune arterială crescută, migrene, secreție nazală crescută, durere în gât și durere la înghițire, tuse accentuată, probleme de stomac sau alt tip de disconfort gastric, diaree, înroșire a gurii, funcție hepatică anormală, flatulență, vărsături, erupție tranzitorie pe piele, mâncărimi, urticarie, dureri, durere articulară, durere musculară, crampe la nivelul membrelor inferioare (spasme musculare), dificultăți în obținerea sau menținerea erecției, anomalii urinare, durere abdominală, durere de spate, slăbiciune, infecție, frisoane, durere la nivelul pieptului, febră, simptome de tip gripal, senzație generală de disconfort, leziuni accidentale produse de pierderea atenției sau a coordonării, leșin, amețeală.
Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):
umflare a ganglionilor (noduli limfatici), agitație, tremurături, vise neobișnuite, activitate musculară excesivă, depersonalizare (nu vă simțiți dumneavoastră înșivă), dependență de medicament, amnezie (tulburări de memorie), pierdere a interesului, tulburări de atenție, senzație exagerată de bine, convulsii (crize convulsive), tulburări de vorbire, dimensiune mică a pupilelor, dificultăți la urinare, vedere încețoșată, inflamarea sau infecția ochilor, ritm cardiac rapid sau lent, tensiune arterială scăzută, palpitații, atac de cord, senzație de constricție la nivelul pieptului, senzație de lipsă de aer, astm, căscat, probleme la nivelul cavității bucale (ulcerații, afte, amorțeală, furnicături, inflamație sau durere), modificarea culorii limbii sau dureri la nivelul limbii, acnee, noduli cutanați, cădere a părului, piele uscată sau scuamoasă, inflamația articulațiilor, infecție a tractului urinar, teste de sânge anormale, sânge în urină, ejaculare anormală, probleme menstruale sau vaginale,

calculi renali, proteine în urină, urinare dureroasă sau dificilă, sensibilitate la cald sau frig, accident vascular cerebral cauzat de căldură, reacții alergice, pierdere a apetitului alimentar, sentimente de ostilitate, intoxicație.
Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile):
sindrom brusc de sevraj cauzat de administrarea de Suboxone prea devreme după utilizarea de opioide ilegale, sindrom de sevraj la nou-născuți, respirație lentă sau dificultăți respiratorii, carii dentare, leziuni ale ficatului cu sau fără icter, halucinații, umflarea feței și gâtului sau reacții alergice care vă pot pune viața în pericol, scădere a tensiunii arteriale la ridicarea în picioare din poziția șezut sau întins, care cauzează amețeală, iritație sau inflamație în interiorul cavității bucale, inclusiv sub limbă.

Utilizarea incorectă a acestui medicament prin injectare poate determina simptome de sevraj, infecții, alte reacții cutanate și probleme hepatice cu potențial grav (vezi „Atenționări și precauții”).

Raportarea reacțiilor adverse
Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Suboxone

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor și a altor **persoane din casă**. **Poate provoca vătămări grave și poate fi letal pentru persoanele care pot lua acest medicament accidental sau intenționat fără să le fi fost prescris.**

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe plic. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
A se păstra la temperaturi sub 25°C.
Suboxone poate fi o țintă pentru persoanele care fac abuz de medicamentele cu prescripție. Păstrați acest medicament într-un loc sigur pentru a-l proteja împotriva furtului.
Păstrați plicul în siguranță.
Nu deschideți niciodată plicul în avans.
Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Suboxone

- Substanțele active sunt buprenorfina și naloxona.
  Fiecare film de 2 mg/0,5 mg conține buprenorfină 2 mg (sub formă de clorhidrat) și naloxonă 0,5 mg (sub formă de clorhidrat dihidrat).
  Fiecare film de 4 mg/1 mg conține buprenorfină 4 mg (sub formă de clorhidrat) și naloxonă 1 mg (sub formă de clorhidrat dihidrat).
  Fiecare film de 8 mg/2 mg conține buprenorfină 8 mg (sub formă de clorhidrat) și naloxonă 2 mg (sub formă de clorhidrat dihidrat).
  Fiecare film de 12 mg/3 mg conține buprenorfină 12 mg (sub formă de clorhidrat) și naloxonă 3 mg (sub formă de clorhidrat dihidrat).

- Celelalte componente sunt macrogol, maltitol lichid, aromă naturală de limetă, hipromeloză, acid citric, acesulfam de potasiu, citrat de sodiu, galben amurg (E110) și cerneală albă.

Cum arată Suboxone și conținutul ambalajului

Filmele sublinguale Suboxone 2 mg/0,5 mg sunt filme dreptunghiulare portocalii de dimensiuni nominale de 22,0 mm × 12,8 mm, cu „N2” imprimat în cerneală albă.

Filmele sublinguale Suboxone 4 mg/1 mg sunt filme dreptunghiulare portocalii de dimensiuni nominale de 22,0 mm × 25,6 mm, cu „N4” imprimat în cerneală albă.

Filmele sublinguale Suboxone 8 mg/2 mg sunt filme dreptunghiulare portocalii de dimensiuni nominale de 22,0 mm × 12,8 mm, cu „N8” imprimat în cerneală albă.

Filmele sublinguale Suboxone 12 mg/3 mg sunt filme dreptunghiulare portocalii de dimensiuni nominale de 22,0 mm × 19,2 mm, cu „N12” imprimat în cerneală albă.

Filmele sunt ambalate în plicuri individuale.
Conținutul: cutii de carton cu 7 × 1, 14 × 1 și 28 × 1 filme.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul
Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublin 2
D02 DK44
Irlanda

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Acest prospect a fost revizuit în {luna AAAA}.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: https://www.ema.europa.eu.

ANEXA IV

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA CONDIȚIILOR AUTORIZAȚIEI/AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru buprenorfină/naloxonă, concluziile științifice ale PRAC sunt următoarele:

Având în vedere datele disponibile cu privire la interacțiunea dintre opioide și gabapentinoizi, provenite din literatura de specialitate, și având în vedere existența unui mecanism de acțiune plauzibil și luând în considerare atenționările existente în informațiile referitoare la medicament ale altor medicamente care conțin opoide, PRAC consideră că o relație cauzală între buprenorfină/naloxonă și interacțiunea cu gabapentinoizii reprezintă cel puțin o posibilitate rezonabilă. PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la medicament pentru medicamentele care conțin buprenorfină/naloxonă trebuie modificate în consecință.

Având în vedere datele disponibile cu privire la cariile dentare, provenite din literatura de specialitate și raportările spontane, inclusiv, în unele cazuri, o relație temporală strânsă, și având în vedere existența unui mecanism de acțiune plauzibil, PRAC consideră că o relație cauzală între buprenorfină/naloxonă și cariile dentare reprezintă cel puțin o posibilitate rezonabilă. PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la medicament pentru medicamentele care conțin buprenorfină/naloxonă trebuie modificate în consecință.

Având în vedere datele disponibile cu privire la intoxicația la copii și adolescenți și rezultatele letale, provenite din literatura de specialitate și raportările spontane, și având în vedere existența unui mecanism de acțiune plauzibil, PRAC consideră că o relație cauzală între buprenorfină/naloxonă și intoxicația la copii și adolescenți și rezultatele letale reprezintă cel puțin o posibilitate rezonabilă. PRAC a concluzionat că prospectul medicamentelor care conțin buprenorfină/naloxonă trebuie modificat în consecință.

În urma analizării recomandării PRAC, CHMP este de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru buprenorfină/naloxonă, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul care conține/medicamentele care conțin buprenorfină/naloxonă este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață.