

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Suboxone 2 mg/0,5 mg sublingual film

Suboxone 4 mg/1 mg sublingual film

Suboxone 8 mg/2 mg sublingual film

Suboxone 12 mg/3 mg sublingual film

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Suboxone 2 mg/0,5 mg sublingual film

Varje film innehåller 2 mg buprenorfin (buprenorphine) (som hydroklorid) och 0,5 mg naloxon (naloxone) (som hydrokloriddihydrat).

Hjälpämnen med känd effekt

Varje film innehåller 5,87 mg flytande maltitol och 0,01 mg para-orange (E 110).

Suboxone 4 mg/1 mg sublingual film

Varje film innehåller 4 mg buprenorfin (buprenorphine) (som hydroklorid) och 1 mg naloxon (naloxone) (som hydrokloriddihydrat).

Hjälpämnen med känd effekt

Varje film innehåller 11,74 mg flytande maltitol och 0,02 mg para-orange (E 110).

Suboxone 8 mg/2 mg sublingual film

Varje film innehåller 8 mg buprenorfin (buprenorphine) (som hydroklorid) och 2 mg naloxon (naloxone) (som hydrokloriddihydrat).

Hjälpämnen med känd effekt

Varje film innehåller 6,02 mg flytande maltitol och 0,02 mg para-orange (E 110).

Suboxone 12 mg/3 mg sublingual film

Varje film innehåller 12 mg buprenorfin (buprenorphine) (som hydroklorid) och 3 mg naloxon (naloxone) (som hydrokloriddihydrat).

Hjälpämnen med känd effekt

Varje film innehåller 9,03 mg flytande maltitol och 0,02 mg para-orange (E 110).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Sublingual film

Suboxone 2 mg/0,5 mg sublingual film

2 mg/0,5 mg orange rektangulär film med måtten 22,0 mm × 12,8 mm, märkt med "N2" i vitt bläck.

Suboxone 4 mg/1 mg sublingual film

4 mg/1 mg orange rektangulär film med måtten 22,0 mm × 25,6 mm, märkt med "N4" i vitt bläck.

Suboxone 8 mg/2 mg sublingual film

8 mg/2 mg orange rektangulär film med måtten 22,0 mm × 12,8 mm, märkt med "N8" i vitt bläck.

Suboxone 12 mg/3 mg sublingual film

12 mg/3 mg orange rektangulär film med måtten 22,0 mm × 19,2 mm, märkt med "N12" i vitt bläck.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Substitutionsbehandling vid opioidberoende inom ramen för medicinsk, social och psykologisk behandling. Syftet med naloxon som ingrediens är att förhindra intravenöst missbruk. Suboxone är avsett för vuxna och ungdomar över 15 år som har samtyckt till behandling mot sitt missbruk.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandlingen måste ske under överinseende av en läkare med erfarenhet av behandling av opiatberoende/missbruk.

Försiktighetsåtgärder före behandling

Innan behandlingen startar ska hänsyn tas till typ av opioidberoende (dvs. lång- eller kortverkande opioid), tid som gått sedan senaste opioidanvändning samt grad av opioidberoende. För att undvika att framkalla abstinens ska induktionsbehandling med buprenorfin/naloxon eller enbart buprenorfin inledas först när patienten har objektiva och tydliga tecken på abstinens (påvisade med ett poängtal som indikerar mild eller måttlig abstinens på den validerade skalan Clinical Opioid Withdrawal Scale, COWS).

- För patienter som är beroende av heroin eller kortverkande opioider måste den första dosen med buprenorfin/naloxon tas när tecken på abstinens uppträder, dock tidigast 6 timmar efter att patienten senast använde opioider.
- För patienter som får metadon måste metadondosen minskas till högst 30 mg/dag innan behandling med buprenorfin/naloxon påbörjas. Den långa halveringstiden för metadon ska beaktas när behandlingen med buprenorfin/naloxon inleds. Första dosen med buprenorfin/naloxon ska tas först när patienten har tecken på abstinens, dock tidigast 24 timmar efter att patienten senast använde metadon. Buprenorfin kan framkalla abstinenssymtom hos patienter som är beroende av metadon.

Dosering

Inledande behandling (induktion)

Den rekommenderade startdosen för vuxna och ungdomar över 15 år är 4 mg/1 mg och kan upprepas upp till en maximal dos på 12 mg/3 mg dag 1 för att minimera abstinenssymtom och få patienten att fortsätta med behandlingen.

Eftersom naloxonexponeringen är något högre efter bukal än efter sublingual administrering rekommenderas att det sublinguala administreringsstället används under induktionsbehandling för att minimera exponering för naloxon och minska risken för att framkalla abstinens.

Under den inledande behandlingen rekommenderas daglig övervakning av doseringen för att säkerställa att dosen placeras korrekt sublinguallt och för att observera patientens svar på behandlingen, som vägledning för en effektiv dositering baserat på klinisk effekt.

Dosjustering och underhållsbehandling

Efter induktionsbehandling dag 1 måste patienten snabbt stabiliseras på en adekvat underhållsdos genom titrering till en dos som gör att patienten fortsätter med behandlingen och som förhindrar opioidabstinens. Upprepad utvärdering av patientens kliniska och psykiska status ska ligga till grund för doseringen. Den högsta dagliga engångsdosen ska inte överstiga 24 mg buprenorfin.

Under underhållsbehandling kan man med jämna mellanrum behöva stabilisera patienten på nytt på en ny underhållsdos på grund av förändrade behov hos patienten.

Längre intervall mellan doserna

När en tillfredsställande stabilisering uppnåtts kan Suboxonedoseringen minskas till varannan dag med två gånger den individuellt titrerade dagliga dosen. En patient som stabiliserats på en daglig dos om 8 mg/2 mg kan till exempel få 16 mg/4 mg varannan dag och ingen dos dagarna däremellan. Hos vissa patienter kan Suboxonedoseringen minskas till 3 gånger i veckan (t.ex. måndag, onsdag och fredag) när en tillfredsställande stabilisering har uppnåtts. Dosen på måndagen och onsdagen ska vara dubbelt så hög som den individuellt titrerade dagliga dosen och dosen på fredagen ska vara tre gånger så hög som den individuellt titrerade dagliga dosen. De övriga dagarna ges ingen dos. Dock ska ingen dagsdos överstiga 24 mg. Denna dosregim passar eventuellt inte till patienter som behöver en titrerad daglig dos på mer än 8 mg/dag.

Utsättning av läkemedel

När en tillfredsställande stabilisering har uppnåtts och om patienten samtycker, kan dosen gradvis reduceras till en lägre underhållsdos. I gynnsamma fall kan behandlingen avslutas. Sublingual film finns i doser om 2 mg/0,5 mg, 4 mg/1 mg och 8 mg/2 mg och möjliggör därmed en nedtitrering av dosen. Patienter som behöver en lägre buprenorfindos kan använda buprenorfin sublingual resoriblett 0,4 mg. På grund av återfallsrisken ska patienterna följas upp efter avslutad behandling.

Byte mellan sublingual och buccal administrering

Den systemiska exponeringen för buprenorfin som ges genom buccalt och sublinguallt administrerad Suboxone film är ungefär densamma (se avsnitt 5.2). När induktionsbehandlingen är genomförd kan patienten därmed byta mellan buccal och sublingual administrering utan större risk för under- eller överdosering.

Byte mellan buprenorfin och buprenorfin/naloxon

Vid sublingual användning har buprenorfin/naloxon och buprenorfin liknande kliniska effekter och är utbytbara. Innan patienten byter mellan buprenorfin/naloxon och buprenorfin ska dock förskrivande läkare och patient komma överens om ändringen och patienten ska övervakas med tanke på eventuellt behov av förnyad dosjustering.

Byte mellan sublingual resoriblett och film (i tillämpliga fall)

Patienter som byter mellan Suboxone sublinguala resoribletter och Suboxone film ska börja på samma dos som användes med det tidigare läkemedlet. Dosjusteringar kan dock behövas när man byter mellan olika läkemedel. På grund av den högre relativa biotillgängligheten hos Suboxone film jämfört med Suboxone sublingual resoriblett ska patienter som byter från sublinguala resoribletter till film övervakas avseende överdosering. Patienter som byter från film till sublinguala resoribletter ska övervakas avseende abstinens eller andra tecken på underdosering. I farmakokinetiska studier har man sett att olika styrkor och

kombinationer av Suboxone sublingual film inte är bioekvivalenta med Suboxone sublingual resoriblett (se avsnitt 5.2). Vid byte mellan Suboxone film och Suboxone sublingual resoriblett ska patienten övervakas eftersom dosen kan behöva justeras. Att kombinera olika beredningar eller alternerande använda film och sublinguala resoribletter avrådes.

Särskilda populationer

Äldre

Säkerhet och effekt för buprenorfin/naloxon för äldre patienter över 65 år har inte fastställts. Ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Nedsatt leverfunktion

Eftersom farmakokinetiken hos buprenorfin/naloxon kan vara förändrad hos patienter med nedsatt leverfunktion rekommenderas en lägre inledande dos och noggrann dositering hos patienter med lätt till måttlig leverfunktionsnedsättning. Buprenorfin/naloxon är kontraindicerat till patienter med svår leverfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.3 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Dosen buprenorfin/naloxon behöver inte justeras för patienter med nedsatt njurfunktion. Försiktighet rekommenderas vid dosering till patienter med svår njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance <30 ml/min) (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för buprenorfin/naloxon för barn under 15 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Endast för sublingual och/eller bukal användning.

För induktionsbehandling ska buprenorfin/naloxon administreras sublinguallt. Suboxone film som underhållsbehandling kan administreras bukal och/eller sublinguallt.

Filmen ska inte sväljas. Filmen ska placeras under tungan eller på kindens insida och ligga kvar tills den lösts upp helt. Det rekommenderas att patienten fuktar munnen innan filmen placeras. Patienterna ska inte svälja eller förtära mat eller dryck innan filmen har lösts upp helt. Efter placeringen ska filmen inte flyttas. Korrekt teknik för placering av filmen ska demonstreras för patienten.

Vid bukal användning placeras en film på insidan av höger eller vänster kind. Om det behövs ytterligare en film för att få den ordinerade dosen placeras den andra filmen på andra sidan. Filmen måste ligga kvar på kindens insida tills den har lösts upp helt. Om det behövs en tredje film för att få den ordinerade dosen placeras den på högra eller vänstra kindens insida när de första två filmerna har lösts upp.

För sublingual användning placeras en film under tungan. Om det behövs ytterligare en film för att få den ordinerade dosen placeras den andra filmen under tungan på motsatta sidan. Filmen måste ligga kvar under tungan tills den har lösts upp helt. Om det behövs en tredje film för att få den ordinerade dosen placeras den under tungan när de första två filmerna har lösts upp.

En daglig dos kan bestå av flera Suboxone-filmer med olika styrkor. Hela dosen kan antingen tas samtidigt eller delas upp i två portioner. Den andra portionen ska placeras sublinguallt och/eller buccalt omedelbart efter att den första portionen har lösts upp.

Högst två filmer får administreras samtidigt. Se till att filmerna inte ligger ovanpå varandra.

Filmen får inte delas eller fördelas på mindre doser.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Svår respiratorisk insufficiens.
- Svår leverinsufficiens.
- Akut alkoholism eller *delirium tremens*.
- Samtidig administrering av opioidantagonister (naltrexon, nalmeften) för behandling av alkohol- eller opioidberoende.

4.4 Varningar och försiktighet

Felanvändning, missbruk, diversion

Buprenorfin kan felanvändas eller missbrukas likt andra lagliga eller olagliga opioider. Möjliga risker vid felanvändning och missbruk är överdosering, spridning av blodburna virusinfektioner eller lokala och systemiska infektioner, andningsdepression och leverskada. Om buprenorfin används av någon annan än den patient som ska behandlas kan det leda till nya missbrukare som använder buprenorfin som sin primära missbrukardrog, vilket kan ske om läkemedlet distribueras illegalt direkt av den patient som skulle behandlas eller om läkemedlet inte skyddas mot stöld.

Suboptimal behandling med buprenorfin/naloxon kan leda till felanvändning av patienten, vilket i sin tur kan leda till överdos eller avhopp från behandlingen. En patient som är underdoserad med buprenorfin/naloxon kanske fortsätter att självmedicinera sina okontrollerade abstinenssymtom med opioider, alkohol eller andra sedativa hypnotika som bensodiazepiner.

För att minimera risken för felanvändning, missbruk eller diversion ska lämpliga försiktighetsåtgärder vidtas när buprenorfin ordineras och lämnas ut. T.ex. ska förskrivning av flera påfyllningar tidigt i behandlingen undvikas och patienten ska komma på kontrollbesök med klinisk övervakning anpassad efter patientens behov.

Kombinationen av buprenorfin och naloxon i Suboxone är avsedd att avskräcka från felanvändning och missbruk av buprenorfin. Eftersom naloxonet i detta läkemedel kan framkalla abstinens hos individer som är beroende av heroin, metadon eller andra opioidagonister, är risken för att Suboxone ska leda till intravenös eller intranasal felanvändning mindre än med enbart buprenorfin.

Sömnelaterade andningsproblem

Opioider kan orsaka sömnelaterade andningsproblem inklusive central sömnapné (CSA) och sömnelaterad hypoxemi. Opioider ökar risken för CSA på ett dosrelaterat sätt. Överväg minskning av den totala opioiddosen hos patienter med CSA.

Andningsdepression

Ett antal dödsfall på grund av andningsdepression har rapporterats, i synnerhet när buprenorfin använts i kombination med bensodiazepiner (se avsnitt 4.5) eller när buprenorfin inte använts enligt ordination. Dödsfall har även rapporterats vid samtidig administrering av buprenorfin och andra dämpande substanser som alkohol eller andra opioider. Om buprenorfin administreras till icke-opioidberoende individer som inte kan tolerera opioidernas effekter kan potentiellt dödlig andningsdepression uppstå.

Detta läkemedel ska användas med försiktighet till patienter med astma eller andningsinsufficiens (t.ex. kroniskt obstruktiv lungsjukdom, cor pulmonale, minskad respiratorisk reserv, hypoxi, hyperkapni, befintlig andningsdepression eller kyfoskopios [krökning av ryggraden som kan leda till andfåddhet]).

Buprenorfin/naloxon kan orsaka allvarlig, eventuellt dödlig, andningsdepression hos barn och icke-beroende personer vid oavsiktlig eller avsiktlig förtäring. Patienterna måste uppmanas att förvara dospåsarna på säkert sätt, att aldrig öppna en dospåse i förväg och att förvara dem utom räckhåll för barn och andra personer i hushållet, samt att inte ta läkemedlet i närvaro av barn. Vid oavsiktligt intag eller misstanke om intag ska akutmottagning kontaktas omedelbart.

CNS-depression

Buprenorfin/naloxon kan orsaka dåsigheit, särskilt när det tas i kombination med alkohol eller CNS-dämpande substanser (som bensodiazepiner, lugnande medel, sedativa eller hypnotika) (se avsnitt 4.5 och 4.7).

Risk vid samtidig användning av sederande läkemedel som bensodiazepiner och relaterade läkemedel

Samtidig användning av buprenorfin/naloxon och sederande läkemedel som bensodiazepiner och relaterade läkemedel kan leda till sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker ska samtidig ordination av dessa sederande läkemedel förbehållas patienter för vilka inga andra behandlingsalternativ finns. Om ett beslut fattas att förskriva buprenorfin/naloxon samtidigt med sedativa, ska lägsta effektiva dos av det sederande läkemedlet användas och behandlingstiden vara så kort som möjligt. Patienterna ska följas upp noga avseende tecken och symtom på andningsdepression och sedering. I dessa fall rekommenderas starkt att patienten och dennes vårdare uppmanas att vara uppmärksamma på dessa symtom (se avsnitt 4.5).

Serotonergt syndrom

Samtidig administrering av Suboxone och andra serotonerga läkemedel såsom MAO-hämmare, selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) eller tricykliska antidepressiva läkemedel kan leda till serotonergt syndrom, ett potentiellt livshotande tillstånd (se avsnitt 4.5).

Om samtidig behandling med andra serotonerga läkemedel är kliniskt motiverad, rekommenderas noggrann observation av patienten, särskilt vid behandlingsstart och vid dosökningar.

Symtom på serotonergt syndrom kan vara förändrad psykisk status, autonom instabilitet, neuromuskulära avvikelser och/eller gastrointestinala symtom.

Om serotonergt syndrom misstänks ska dosminskning eller utsättning av behandlingen övervägas, beroende på symtomens svårighetsgrad.

Beroende

Buprenorfin är en partiell agonist till μ - (my-)opioidreceptorn och långtidsadministrering ger opioidberoende. Djurstudier så väl som klinisk erfarenhet har visat att buprenorfin kan leda till beroende, men i lägre grad än en fullständig agonist, t.ex. morfin.

Abrupt avbrytande av behandling rekommenderas inte eftersom det kan leda till abstinenssyndrom med fördröjd debut.

Hepatit och leverpåverkan

Fall av akut leverskada har rapporterats hos opioidberoende missbrukare både i kliniska studier och i biverkningsrapporter efter godkännande för försäljning. Spektrat av avvikelser sträcker sig från övergående asymtomatiska ökningar av levertransaminaser till fallrapporter med leversvikt, levernekros, hepatorenalt syndrom, hepatisk encefalopati och dödsfall. I många fall kan närvaron av redan befintliga mitokondriella sjukdomar (genetiska sjukdomar, avvikande leverenzymvärden, infektion med hepatit B- eller hepatit C-virus, alkoholmissbruk, anorexi, samtidig användning av andra potentiella hepatotoxiska läkemedel) samt pågående injektionsmissbruk av droger spela en orsakande eller bidragande roll. Dessa underliggande faktorer måste beaktas innan buprenorfin/naloxon förskrivs samt under behandlingen. När leverpåverkan misstänks måste ytterligare biologisk och etiologisk utredning göras. Beroende på resultaten kan behandlingen avslutas med försiktighet för att förhindra abstinenssymtom och för att förhindra att patienten återgår till illegalt drogmissbruk. Om behandlingen fortsätter ska leverfunktionen följas upp noggrant.

Framkallat opioidabstinenssyndrom

När behandling med buprenorfin/naloxon inleds måste läkaren vara medveten om den partiella agonistiska profilen hos buprenorfin och att den kan utlösa abstinens hos opioidberoende patienter, särskilt om läkemedlet administreras inom 6 timmar efter senaste användningen av heroin eller andra kortverkande opioider, eller inom 24 timmar efter den senaste dosen metadon. Patienterna ska övervakas under övergångsperioden från buprenorfin eller metadon till buprenorfin/naloxon eftersom abstinenssymtom har rapporterats. För att undvika framkallande av abstinens ska induktionsbehandling med buprenorfin/naloxon göras när det finns objektiva tecken på abstinens (se avsnitt 4.2).

Abstinenssymtom kan även ha samband med suboptimal dosering.

Nedsatt leverfunktion

Effekterna av nedsatt leverfunktion på farmakokinetiken för buprenorfin och naloxon har utvärderats i en studie efter godkännande för försäljning. Både buprenorfin och naloxon metaboliseras i stor utsträckning i levern. Högre plasmanivåer av både buprenorfin och naloxon sågs hos patienter med måttlig till svår leverfunktionsnedsättning jämfört med hos friska försökspersoner. Patienterna ska övervakas avseende tecken och symtom på framkallad opioidabstinens, toxicitet eller överdosering orsakad av ökade nivåer av naloxon och/eller buprenorfin.

Leverfunktionstester vid baslinjen samt hepatitserologi rekommenderas innan behandlingen inleds. Patienter med positiv hepatitserologi, som samtidigt behandlas med andra läkemedel (se avsnitt 4.5) och/eller har nedsatt leverfunktion, löper större risk att drabbas av leverskada. Regelbunden övervakning av leverfunktionen rekommenderas (se avsnitt 4.4).

Buprenorfin/naloxon ska användas med försiktighet till patienter med måttlig leverfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.3 och 5.2). Buprenorfin/naloxon är kontraindicerat till patienter med svår leverfunktionsnedsättning.

Nedsatt njurfunktion

Den renala elimineringen kan vara förlängd eftersom 30 % av den administrerade dosen utsöndras genom njurarna. Metaboliter av buprenorfin ackumuleras hos patienter med njursvikt. Försiktighet rekommenderas vid dosering till patienter med svår njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance <30 ml/min) (se avsnitt 4.2 och 5.2).

CYP3A4-hämmare

Läkemedel som hämmar enzymet CYP3A4 kan leda till förhöjda koncentrationer av buprenorfin. Dosen buprenorfin/naloxon kan behöva minskas. Buprenorfin/naloxon ska dositeras med försiktighet hos patienter som redan behandlas med CYP3A4-hämmare eftersom en lägre dos kan vara tillräcklig för dessa patienter (se avsnitt 4.5).

Klasseffekter

Opioider kan orsaka ortostatisk hypotension hos öppenvårdspatienter.

Opioider kan öka trycket i cerebrospinalvätskan, vilket kan orsaka krampanfall. Opioider ska därför användas med försiktighet till patienter med huvudskador, intrakraniella skador, eller under andra omständigheter där det cerebrospinala trycket kan vara förhöjt, eller om patienten tidigare drabbats av krampanfall.

Opioider ska användas med försiktighet till patienter med hypotoni, prostatahypertrofi eller urinrörsförträngning.

Opioidinducerad mios, förändringar av medvetandenivån eller av smärtförmågan som symptom på en sjukdom kan påverka utvärderingen av patienten eller göra det svårare att ställa diagnos och följa det kliniska förloppet av samtidiga sjukdomar.

Opioider ska användas med försiktighet till patienter med myxödem, hypotyreoos eller adrenokortikal insufficiens (t.ex. Addisons sjukdom).

Opioider har visat sig öka trycket i koledokus och ska användas med försiktighet till patienter med funktionsstörningar i gallgångarna.

Opioider ska administreras med försiktighet till äldre eller försvagade patienter.

Samtidig användning av monoaminoxidashämmare (MAOI) kan leda till en starkare effekt av opioider, baserat på erfarenhet av morfin (se avsnitt 4.5).

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller flytande maltitol. Patienter med följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte ta detta läkemedel: fruktosintolerans.

Detta läkemedel innehåller para-orange (E 110). Para-orange kan orsaka allergiska reaktioner.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per film, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Pediatrisk population

Användning hos ungdomar (15-< 18 år)

På grund av avsaknad av data för ungdomar (15-< 18 år) ska patienter i denna åldersgrupp övervakas extra noggrant under behandling.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Buprenorfin/naloxon ska inte tas tillsammans med:

- alkoholhaltiga drycker eller läkemedel som innehåller alkohol eftersom alkohol ökar den sederande effekten av buprenorfin (se avsnitt 4.7).

Buprenorfin/naloxon ska användas med försiktighet när det ges tillsammans med:

- sedativa som bensodiazepiner och relaterade läkemedel.
Samtidig användning av opioider och sederande läkemedel som bensodiazepiner och relaterade läkemedel ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och död på grund av en additiv CNS-dämpande effekt. Dosering och behandlingslängd för samtidigt använda sederande läkemedel ska begränsas (se avsnitt 4.4). Patienterna ska varnas för att självadministrera icke-receptbelagda bensodiazepiner samtidigt som de använder detta läkemedel eftersom det är extremt farligt, och även uppmanas att endast använda bensodiazepiner samtidigt med detta läkemedel enligt läkarens ordination (se avsnitt 4.4).
- andra CNS-dämpande substanser, andra opioidderivat (t.ex. metadon, analgetika och hostdämpande medel), vissa antidepressiva, sederande H1-receptorantagonister, barbiturater, anxiolytika förutom bensodiazepiner, neuroleptika, klonidin och relaterade substanser. Dessa kombinationer ökar den CNS-dämpande effekten. Den reducerade vakenhetsgraden kan göra det riskfyllt att framföra fordon och använda maskiner.
- Det kan dessutom vara svårt att ge adekvat smärtlindring när en fullständig opioidagonist administreras till patienter som tar buprenorfin/naloxon. Det finns därför en risk för överdosering av en fullständig agonist, särskilt vid försök att hantera buprenorfinets partiella agonistiska effekter eller när plasmanivåerna av buprenorfin sjunker.
- Serotonerga läkemedel såsom MAO-hämmare, selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) eller tricykliska antidepressiva läkemedel, eftersom risken för serotonergt syndrom, ett potentiellt livshotande tillstånd, ökar (se avsnitt 4.4).
- naltrexon och nalmefen. Dessa är opioidantagonister som kan blockera de farmakologiska effekterna av buprenorfin. Samtidig användning under behandling med buprenorfin/naloxon är kontraindicerat på grund av den potentiellt farliga interaktion som kan framkalla en plötslig debut av långvarig och intensiv opioidabstinens (se avsnitt 4.3).
- CYP3A4-hämmare: En interaktionsstudie av buprenorfin och ketokonazol (en potent hämmare av CYP3A4) resulterade i ökat $C_{\max}$ och AUC (ytan under kurvan) av buprenorfin (ungefär 50 % respektive 70 %) och, i mindre utsträckning, av norbuprenorfin. Patienter som får Suboxone ska

övervakas noggrant och kan behöva dosreducering om behandlingen kombineras med potenta CYP3A4-hämmare (t.ex. proteashämmare som ritonavir, nelfinavir eller indinavir eller antimykotikum av azoltyp som ketokonazol eller itraconazol, makrolidantibiotika).

- CYP3A4-inducerare: Samtidig användning av CYP3A4-inducerare och buprenorfin kan minska plasmakoncentrationen av buprenorfin, vilket potentiellt skulle kunna resultera i suboptimal behandling av opioidberoende med buprenorfin. Det rekommenderas att patienter som behandlas med buprenorfin/naloxon följs upp noga om inducerare (t.ex. fenobarbital, karbamazepin, fenytoin, rifampicin) administreras samtidigt. Dosen av buprenorfin eller CYP3A4-induceraren kan behöva justeras.
- Samtidig användning av MAOI kan framkalla förstärkt effekt av opioider, baserat på erfarenhet av morfin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användning av buprenorfin/naloxon hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd.

Använt i slutet av graviditeten kan buprenorfin framkalla andningsdepression hos det nyfödda barnet även efter en kort behandlingsperiod. Långtidsbehandling med buprenorfin under de tre sista månaderna av graviditeten kan orsaka abstinenssyndrom hos det nyfödda barnet (t.ex. hypertoni, neonatal tremor, neonatal agitation, myoklonus eller konvulsioner). Syndromet är i regel fördröjt, från flera timmar till flera dagar efter födelsen.

På grund av den långa halveringstiden för buprenorfin ska övervakning av det nyfödda barnet under flera dagar övervägas i slutet av graviditeten, för att förhindra risk för andningsdepression eller abstinenssyndrom hos nyfödda.

Dessutom ska användningen av buprenorfin/naloxon under graviditet utvärderas av läkaren. Buprenorfin/naloxon ska endast användas under graviditet om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken för fostret.

Amning

Det är okänt om naloxon utsöndras i bröstmjolk. Buprenorfin och dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Hos råttor har buprenorfin setts hämma mjölkproduktionen. Amning ska därför avbrytas under behandling med Suboxone.

Fertilitet

Djurstudier har visat på en minskad fertilitet hos hondjur vid höga doser (systemisk exponering >2,4 gånger den humana exponeringen vid den högsta rekommenderade dosen på 24 mg buprenorfin, baserat på AUC, se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Buprenorfin/naloxon har en mindre till måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner när det ges till opioidberoende patienter. Detta läkemedel kan orsaka dåsigthet, yrsel eller nedsatt

tankeförmåga, särskilt under behandlingsinduktion och dosjustering. Om det tas tillsammans med alkohol eller CNS-depressiva substanser är effekten sannolikt mer uttalad (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Patienterna ska uppmanas till försiktighet vid framförande av fordon eller användande av farliga maskiner i den händelse buprenorfin/naloxon skulle försämra deras förmåga att utföra sådana aktiviteter.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De oftast förekommande behandlingsrelaterade biverkningar som rapporterades i kliniska studier var förstoppning och symtom som är vanliga vid läkemedelsabstinens (t.ex. sömnlöshet, huvudvärk, illamående, svettningar och smärta). Rapporter om krampanfall, kräkningar, diarré och förhöjda leverfunktionsvärden ansågs som allvarliga.

De oftast förekommande behandlingsrelaterade biverkningar som rapporterades vid sublingual eller buccal administrering av buprenorfin/naloxon var oral hypestesi respektive rodnad munslemhinna. Andra behandlingsrelaterade biverkningar som rapporterades av mer än en patient var förstoppning, glossodynii och kräkningar.

Biverkningstabell

Här ingår även biverkningar som rapporterats under övervakning efter godkännandet för försäljning.

Biverkningsfrekvensen definieras på följande sätt:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1: Behandlingsrelaterade biverkningar av buprenorfin/naloxon som rapporterats i kliniska studier och under övervakning efter godkännandet för försäljning

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
<i>Infektioner och infestationer</i>		Influensa Infektion Faryngit Rinit	Urinvägsinfektion Vaginit	
<i>Blodet och lymfsystemet</i>			Anemi Leukocytos Leukopeni Lymfadenopati Trombocytopeni	
<i>Immunsystemet</i>			Överkänslighet	Anafylaktisk chock
<i>Metabolism och nutrition</i>			Minskad aptit Hyperglykemi Hyperlipidemi Hypoglykemi	
<i>Psykiska störningar</i>	Sömnlöshet	Oro Depression Minskad libido Nervositet	Onormala drömmar Agitation Apati Depersonalisering	Hallucinationer

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
		Onormala tankar	Drogberoende Eufori Fientlighet	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Migrän Yrsel Hypertoni Parestesi Somnolens	Amnesi Uppmärksamhets-störning Hyperkinesi Krampanfall Talrubbning Tremor	Hepatisk encefalopati Svimning
Ögon		Amblyopi Störning i tårvägarna	Konjunktivit Mios Dimsyn	
Öron och balansorgan				Vertigo
Hjärtat			Angina pectoris Bradykardi Hjärtinfarkt Palpitationer Takykardi	
Blodkärlet		Hypertoni Vasodilatation	Hypotoni	Ortostatisk hypotoni
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Hosta	Astma Dyspné Gäspningar	Bronkospasm Andnings-depression
Magtarmkanalen	Förstoppning Illamående	Buksmärten Diarré Dyspepsi Flatulens Rödnad munslemhinnan Kräkningar	Oral hypestesi Glossodyn Sår i munslemhinnan Ödem i munslemhinnan Oral smärta Oral parestesi Missfärgning av tungan	Glossit Stomatit
Lever och gallvägar		Onormal leverfunktion		Hepatit Akut hepatit Gulsot Levernekros Hepatorenalt syndrom
Hud och subkutan vävnad	Svettningar	Klåda Utslag Urtikaria	Akne Alopeci Exfoliativ dermatit Torr hud Hudknutor	Angioödem
		Ryggsmärten Artralgi	Artrit	

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Muskelspasmer Myalgi		
Njurar och urinvägar		Onormal urin	Albuminuri Dysuri Hematuri Njursten Urinretention	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		Erektill dysfunktion	Amenorré Ejakulations-störningar Menorragi Metrorragi	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Abstinens-syndrom	Asteni Bröstsmärtor Frossa Feber Sjukdomskänsla Smärtor Perifert ödem	Hypotermi	Neonatalt abstinens-syndrom
Undersökningar		Onormalt leverfunktionstest Viktminskning	Ökning av blodkreatinin	Ökning av transaminaser
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer		Skada	Värmeslag Förgiftning (intoxikation)	

Beskrivning av utvalda biverkningar

Vid intravenös felanvändning är vissa biverkningar förknippade med själva användningen snarare än med läkemedlet i sig, bland annat har lokala reaktioner, ibland septiska (abscess, celluliter), samt potentiellt allvarlig akut hepatit och andra akuta infektioner som pneumoni och endokardit rapporterats (se avsnitt 4.4).

Hos patienter med ett påtagligt drogberoende kan den första administreringen av buprenorfin ge ett drogabstinenssyndrom liknande det som förknippas med naloxon (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

Symtom

Andningsdepression till följd av dämpning av centrala nervsystemet är det viktigaste symtomet som kräver behandling vid överdosering eftersom det kan leda till andningsstillestånd och död. Tecken på överdosering kan också vara somnolens, amblyopi, mios, hypotoni, illamående, kräkningar och/eller talstörningar.

Hantering

Allmänna stödjande åtgärder ska vidtas inklusive noggrann övervakning av patientens andnings- och hjärtfunktion. Symtomatisk behandling av andningsdepression och allmänna intensivvårdsåtgärder ska sättas in. Öppna luftvägar och assisterad eller kontrollerad ventilation måste säkerställas. Patienten ska överföras till en miljö med fullständig utrustning för återupplivning.

Om patienten kräks måste åtgärder vidtas för att förhindra aspiration av kräkningen.

Användning av en opioidantagonist (dvs. naloxon) rekommenderas trots den måttliga effekt den kan ha för att häva andningssymtomen orsakade av buprenorfin jämfört med dess effekt på opioider med fullständig agonistisk effekt.

Om naloxon används ska buprenorfins långa verkningstid beaktas när beslut fattas om behandlingens längd och vilken medicinsk övervakning som behövs för att häva effekterna av en överdos. Naloxon kan elimineras snabbare än buprenorfin, vilket gör att tidigare kontrollerade symtom på buprenorfinöverdos kan återkomma. Kontinuerlig infusion kan därför bli nödvändigt. Om infusion inte är möjligt kan upprepade doser av naloxon behövas. Hastigheten för fortgående intravenös infusion ska titreras enligt patientens svar på behandlingen.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga läkemedel med verkan på nervsystemet, medel vid behandling av beroendetillstånd, ATC-kod: N07BC51.

Verkningsmekanism

Buprenorfin är en partiell agonist eller antagonist till opioider som binder till μ - och κ (kappa-) opioida receptorer i hjärnan. Dess verkan vid opioid underhållsbehandling tillskrivs dess långsamma dissociation från μ -opioida receptorer som, under en längre period, kan minimera drogbehovet hos missbrukande patienter.

Takeffekter för opioidagonister observerades i kliniska farmakologistudier på opioidberoende personer.

Naloxon är en antagonist vid μ -opioida receptorer. När det administreras peroralt eller sublinguellt i normala doser till patienter med opioidabstinens har naloxon små eller inga farmakologiska effekter på grund av dess nästan totala förstapassagemetabolism. När det administreras intravenöst till opioidberoende personer ger närvaron av naloxon i Suboxone dock påtagliga opioidantagonistiska effekter samt opioidabstinens och avskräcker därmed från intravenöst missbruk.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekt- och säkerhetsdata för buprenorfin/naloxon kommer primärt från en ettårig klinisk prövning som omfattade en 4 veckor lång randomiserad, dubbelblind jämförelse av buprenorfin/naloxon, buprenorfin samt placebo, följt av en 48 veckor lång säkerhetsstudie av buprenorfin/naloxon. I denna studie randomiserades 326 heroinberoende försökspersoner till antingen 16 mg buprenorfin/naloxon per dag, 16 mg buprenorfin per dag eller placebo. För de försökspersoner som randomiserades till någon av de aktiva behandlingarna inleddes doseringen med 8 mg buprenorfin dag 1, följt av 16 mg (två × 8 mg) buprenorfin dag 2. Dag 3 växldes de som randomiserats till buprenorfin/naloxon över till kombinationstabletten. Försökspersonerna besökte dagligen kliniken (måndag till och med fredag) för utvärdering av dosering och effekt. "Ta hem"-doser tillhandahölls för veckosluten. Den primära studiejämförelsen avsåg att bedöma effekten av buprenorfin respektive buprenorfin/naloxon individuellt jämfört med placebo. Andelen av de tre urinprov som togs varje vecka som var negativa avseende opioider som inte ingick i studien var statistiskt sett högre för både buprenorfin/naloxon jämfört med placebo ($p < 0,0001$) och buprenorfin jämfört med placebo ($p < 0,0001$).

I en dubbelblind, dubbeldummy parallellgruppsstudie, som jämförde en etanollösning av buprenorfin med en fullständig agonist som aktiv kontroll, randomiserades 162 försökspersoner till att erhålla den sublinguala etanollösningen av buprenorfin 8 mg/dag (en dos som på ett ungefär motsvarar 12 mg/dag av buprenorfin/naloxon), eller två relativt låga doser av aktiv kontroll, varav en var låg nog att agera som alternativ till placebo, under en 3 till 10 dagar lång induktionsfas, en 16 veckor lång underhållsfas och en 7 veckor lång avgiftningsfas. Buprenorfin titrerades till en uppnådd underhållsdos dag 3. Aktiva kontrolldoser titrerades mer gradvis. Baserat på kvarstannande i behandling och andelen av de tre urinprov som togs varje vecka som var negativa avseende opioider som inte ingick i studien, var buprenorfin mer effektiv än den låga kontrolldosen vad gällde att behålla heroinmissbrukare i behandling och att reducera deras användning av opioider under behandlingen. Effekten av 8 mg buprenorfin per dag var jämförbar med effekten av dosen av den måttligt aktiva kontrollen, men ekvivalens kunde inte påvisas.

I en randomiserad kontrollerad multicenterprövning fick 92 patienter antingen Suboxone film eller Suboxone sublinguala resoribletter efter en 7 dagars inkörningsperiod med Suboxone sublinguala resoribletter. Det tog i genomsnitt 4 minuter för de sublinguala resoribletterna att synligt lösas upp och i genomsnitt 3 minuter för den sublinguala filmen att lösas upp. Vad gäller möjligheten att avlägsna sublingualt applicerade filmer visade studien att ingen av studiedeltagarna lyckades avlägsna delar av eller hela filmen 30 sekunder efter applicering av en enskild sublingual film. Om 2 eller fler filmer hade applicerats var sannolikheten att deltagarna kunde avlägsna delar av eller hela filmen efter 30 sekunder emellertid större. Högst 2 filmer ska administreras samtidigt (se avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Buprenorfin

Absorption

Vid peroralt intag genomgår buprenorfin förstapassagemetabolism med N-dealkylering och glukuronkonjugering i tunntarm och lever. Peroral användning av detta läkemedel är därför olämpligt. Plasmanivåerna av buprenorfin ökar med den sublinguala dosen av buprenorfin/naloxon. Buprenorfinkoncentrationen i plasma var mycket varierande hos olika patienter, men hos en och samma patient var variabiliteten låg.

Tabell 2. Farmakokinetiska parametrar (medelvärde $\pm$ SD) för buprenorfin och naloxon efter sublingual administrering av Suboxone film

Farmakokinetisk parameter	Dos Suboxone film (mg)			
	2 mg/0,5 mg	4 mg/1 mg*	8 mg/2 mg	12 mg/3 mg
Buprenorfin				
C _{max} (ng/ml)	0,947 ± 0,374	1,40 ± 0,687	3,37 ± 1,80	4,55 ± 2,50
T _{max} (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)
AUC _{inf} (ng.h/ml)	8,654 ± 2,854	13,71 ± 5,875	30,45 ± 13,03	42,06 ± 14,64
t _{1/2} (h)	33,41 ± 13,01	24,30 ± 11,03	32,82 ± 9,81	34,66 ± 9,16
Norbuprenorfin				
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)
AUC _{inf} (ng.h/ml)	14,52 ± 5,776	23,73 ± 10,60	54,91 ± 36,01	71,77 ± 29,38
t _{1/2} (h)	56,09 ± 31,14	45,96 ± 40,13	41,96 ± 17,92	34,36 ± 7,92
Naloxon				
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)
AUC _{inf} (ng.h/ml)	0,137 ± 0,043	0,204 ± 0,108	0,481 ± 0,201	0,653 ± 0,309
t _{1/2} (h)	5,00 ± 5,52	3,91 ± 3,37	6,25 ± 3,14	11,91 ± 13,80

*Det saknas data för film med styrkan 4 mg/1 mg; dess sammansättning är proportionell med filmen med styrka 2 mg/0,5 mg och storleken är densamma som för filmen 2 × 2 mg/0,5 mg.

Tabell 3. Förändring av farmakokinetiska parametrar hos Suboxone film administrerad sublinguallt eller buccalt jämfört med Suboxone sublingual resoriblett

Dos	Farmako-kinetisk parameter	Ökning av buprenorfin			Farmako-kinetisk parameter	Ökning av naloxon		
		Film sublinguallt jämfört med resoriblett sublinguallt	Film buccalt jämfört med resoriblett sublinguallt	Film buccalt jämfört med film sublinguallt		Film sublinguallt jämfört med resoriblett sublinguallt	Film buccalt jämfört med resoriblett sublinguallt	Film buccalt jämfört med resoriblett sublinguallt
1 x 2 mg/0,5 mg	C _{max}	22 %	25 %	-	C _{max}	-	-	-
	AUC _{0-senast}	-	19 %	-	AUC _{0-senast}	-	-	-
2 x 2 mg/0,5 mg	C _{max}	-	21 %	21 %	C _{max}	-	17 %	21 %
	AUC _{0-senast}	-	23 %	16 %	AUC _{0-senast}	-	22 %	24 %
1 x 8 mg/2 mg	C _{max}	28 %	34 %	-	C _{max}	41 %	54 %	-
	AUC _{0-senast}	20 %	25 %	-	AUC _{0-senast}	30 %	43 %	-

Dos	Farmako-kinetisk parameter	Ökning av buprenorfin			Farmako-kinetisk parameter	Ökning av naloxon		
		Film sublinguallt jämfört med resoriblett sublinguallt	Film buccalt jämfört med resoriblett sublinguallt	Film buccalt jämfört med film sublinguallt		Film sublinguallt jämfört med resoriblett sublinguallt	Film buccalt jämfört med resoriblett sublinguallt	Film buccalt jämfört med resoriblett sublinguallt
1 x 12 mg/3 mg	C _{max}	37 %	47 %	-	C _{max}	57 %	72 %	9 %
	AUC _{0-senast}	21 %	29 %	-	AUC _{0-senast}	45 %	57 %	-
1 x 8 mg/2 mg plus 2 x 2 mg/0,5 mg	C _{max}	-	27 %	13 %	C _{max}	17 %	38 %	19 %
	AUC _{0-senast}	-	23 %	-	AUC _{0-senast}	-	30 %	19 %

Anm. 1. "-" betyder ingen förändring när 90 % konfidensintervall för geometriska medelkvoter för C_{max} och AUC_{0-senast} ligger inom 80 % till 125 %.

Anm. 2. Det saknas data för film med styrkan 4 mg/1 mg; dess sammansättning är proportionell med filmen med styrka 2 mg/0,5 mg och storleken är densamma som för filmen 2 x 2 mg/0,5 mg.

Distribution

Absorptionen av buprenorfin följs av en snabb distributionsfas (med en halveringstid för distribution på 2 till 5 timmar).

Buprenorfin är starkt lipofilt vilket leder till snabb penetrering av blod-hjärnbarriären.

Buprenorfin är till cirka 96 % proteinbundet, främst till alfa- och betaglobulin.

Metabolism

Buprenorfin metaboliseras främst genom N-dealkylering via mikrosomalt CYP3A4 i levern. Modersubstansen och den primära dealkylerade metaboliten, norbuprenorfin, genomgår därefter glukoronidering.

Norbuprenorfin binder till opioidreceptorer *in vitro*. Det är dock inte känt om norbuprenorfin bidrar till den totala effekten av buprenorfin/naloxon.

Eliminering

Elimineringen av buprenorfin är bi- eller tri-exponentiell och den genomsnittliga terminala halveringstiden i plasma redovisas i tabell 2.

Buprenorfin utsöndras i feces (ca 70 %) genom gallutsöndring av de glukuronkonjugerade metaboliterna, medan resten (ca 30 %) utsöndras i urinen.

Linjäritet/icke-linjäritet

C_{max} och AUC för buprenorfin ökar linjärt med ökande dos (i intervallet 4 till 16 mg), även om ökningen inte är direkt dosproportionell.

Naloxon

Absorption

De genomsnittliga högsta plasmakoncentrationerna av naloxon var för låga för att bedöma dosproportionalitet. Hos sju av åtta testade försökspersoner som hade naloxonnivåer i plasma över kvantifieringsgränsen (0,05 ng/ml) detekterades inget naloxon 2 timmar efter dosering. Naloxon påverkar inte farmakokinetiken för buprenorfin. Både buprenorfin sublingual resoriblett och buprenorfin/naloxon sublingual film ger liknande plasmakoncentrationer av buprenorfin.

Distribution

Naloxon är till cirka 45 % proteinbundet, främst till albumin.

Metabolism

Naloxon metaboliseras i levern, primärt genom glukuronidkonjugering, och utsöndras via urinen. Naloxon undergår direkt glukuronidering till naloxon-3-glukoronid, samt N-dealkylering och reduktion av 6-oxo-gruppen.

Eliminering

Naloxon utsöndras i urinen, med en genomsnittlig halveringstid i plasma på mellan 2 och 12 timmar.

Särskilda populationer

Äldre

Inga farmakokinetiska data finns tillgängliga för äldre patienter.

Nedsatt njurfunktion

Renal eliminering spelar en relativt liten roll (ca 30 %) för total clearance av buprenorfin/naloxon. Det krävs inga dosjusteringar baserade på njurfunktion men försiktighet rekommenderas för patienter med svår njurfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.3).

Nedsatt leverfunktion

Effekterna av nedsatt leverfunktion på farmakokinetiken för buprenorfin har utvärderats i en studie efter godkännandet för försäljning. I tabell 4 sammanfattas resultaten av en klinisk prövning där exponeringen för buprenorfin och naloxon efter administrering av buprenorfin/naloxon 2,0/0,5 mg som sublingual resoriblett mättes hos friska försökspersoner och hos försökspersoner med olika grad av nedsatt leverfunktion.

Tabell 4. Effekter av nedsatt leverfunktion på farmakokinetiska parametrar för buprenorfin och naloxon efter administrering av Suboxone (förändring jämfört med hos friska försökspersoner)

Farmakokinetisk parameter	Lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A) (n=9)	Måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B) (n=8)	Svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) (n=8)
Buprenorfin			
C _{max}	1,2 ggr högre	1,1 ggr högre	1,7 ggr högre
AUC _{senast}	Samma som kontroll	1,6 ggr högre	2,8 ggr högre
Naloxon			
C _{max}	Samma som kontroll	2,7 ggr högre	11,3 ggr högre
AUC _{senast}	0,2 ggr lägre	3,2 ggr högre	14,0 ggr högre

Sammantaget ökade plasmaexponeringen av buprenorfin ungefär 3 gånger hos patienter med svår leverfunktionsnedsättning, medan plasmaexponeringen av naloxon ökade 14 gånger hos patienter med svår leverfunktionsnedsättning.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Kombinationen av buprenorfin och naloxon har undersökts i studier av akut toxicitet och toxicitet vid upprepade doser (upp till 90 dagar hos råtta). Ingen synergistisk förstärkt toxicitet har observerats. Biverkningar baserades på den kända farmakologiska aktiviteten hos opioidagonist- och/eller -antagonistsubstanser.

Kombinationen (4:1) av buprenorfinhydroklorid och naloxonhydroklorid var inte mutagen i test av bakteriell mutation (Ames test) och var inte klastogen i ett cytogenetiskt *in vitro*-test av humana lymfocyter eller i ett intravenöst mikronukleustest hos råtta.

Reproduktionsstudier med peroral administrering av buprenorfin:naloxon (i förhållandet 1:1) tyder på att embryodöd förekom hos råtta vid förekomst av toxicitet hos moderdjuret vid alla doser. Den lägsta dos som studerades representerade en exponeringsmultipl på $\times 1$ för buprenorfin och $\times 5$ för naloxon vid maximal terapeutisk dos till människa beräknad som mg/m^2 . Ingen utvecklingstoxicitet observerades hos kanin vid doser som var toxiska för moderdjuret. Teratogenicitet har heller inte observerats hos vare sig råtta eller kanin. Ingen peri-postnatal studie har utförts med buprenorfin/naloxon. Maternell peroral administrering av höga doser buprenorfin under dräktighet och laktation resulterade dock i svår nedkomst (möjligen som ett resultat av den sederande effekten av buprenorfin), hög neonatal mortalitet och en lätt fördröjd utveckling av vissa neurologiska funktioner ("surface righting reflex" och skrämselreflex) hos neonatala råttor.

Administrering av buprenorfin/naloxon tillsammans med föda till råtta vid dosnivåer på 500 ppm eller mer ledde till minskad fertilitet, påvisad som lägre befruktningsfrekvens hos hondjuren. En dos på 100 ppm administrerad tillsammans med föda (uppskattad exponering ungefär 2,4 gånger för buprenorfin vid en human dos på 24 mg buprenorfin/naloxon baserat på AUC, plasmanivåer av naloxon var inte detekterbara hos råtta) hade ingen negativ effekt på fertiliteten hos hondjur.

En karcinogenicitetsstudie med buprenorfin/naloxon utfördes på råtta i doser om 7 mg/kg/dag, 30 mg/kg/dag och 120 mg/kg/dag, med uppskattade exponeringsmultipler på 3 till 75 gånger, baserat på en human daglig dos om 16 mg sublingualt, beräknad som mg/m^2 . Statistiskt signifikanta öknings av incidens en för godartat testikulärt interstitiellt (Leydigs) celladenom observerades i alla doseringsgrupperna.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Makrogol
Flytande maltitol
Naturligt smakämne (lime)
Hypromellos
Citronsyra
Acesulfamkalium
Natriumcitrat
Para-orange (E 110)

Tryckbläck
Propylenglykol (E 1520)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras under 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Filmerna är förpackade i barnskyddande individuella dospåsar bestående av fyra sammansatta skikt av polyetentereftalat (PET), lågdensitetspolyeten (LDPE), aluminiumfolie och lågdensitetspolyeten (LDPE), värmeförseglade vid kanterna.

Förpackningsstorlekar: 7 × 1, 14 × 1 och 28 × 1 sublinguala filmer.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublin 2
D02 DK44
Irland

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Suboxone 2 mg/0,5 mg sublingual film

EU/1/06/359/007: 7 × 1 sublingual film

EU/1/06/359/008: 14 × 1 sublingual film

EU/1/06/359/009: 28 × 1 sublingual film

Suboxone 4 mg/1 mg sublingual film

EU/1/06/359/010: 7 × 1 sublingual film

EU/1/06/359/011: 14 × 1 sublingual film

EU/1/06/359/012: 28 × 1 sublingual film

Suboxone 8 mg/2 mg sublingual film

EU/1/06/359/013: 7 × 1 sublingual film

EU/1/06/359/014: 14 × 1 sublingual film

EU/1/06/359/015: 28 × 1 sublingual film

Suboxone 12 mg/3 mg sublingual film

EU/1/06/359/016: 7 × 1 sublingual film

EU/1/06/359/017: 14 × 1 sublingual film

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 26 september 2006

Förnyat godkännande: 16 september 2011

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-01-16

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats

<http://www.europa.eu/>.