

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Suboxone 8 mg/2 mg tabletki podjęzykowe

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletką zawiera 8 mg buprenorfiny (w postaci chlorowodoru buprenorfiny) i 2 mg naloksonu (w postaci dwuwodnego chlorowodoru naloksonu).

### Substancje pomocnicze:

laktoza 168 mg

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki podjęzykowe

Białe, sześciokątne, obustronnie wypukłe tabletki z wytłoczonym logo – mieczem po jednej stronie i „N8” po drugiej.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie substytucyjne uzależnienia od narkotyków opioidowych, w ramach leczenia farmakologicznego, społecznego i psychologicznego. Celem dodania naloksonu jest zniechęcenie do niezgodnego z zaleceniami, dożylnego stosowania produktu. Leczenie jest przeznaczone dla dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 15 lat, którzy wyrazili zgodę na leczenie uzależnienia.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Każda tabletką podjęzykowa produktu Suboxone zawiera buprenorfinę i nalokson. Produkt Suboxone zawierający 8 mg buprenorfiny i 2 mg naloksonu jest określany jako tabletki „8 mg”.

Lekarze muszą ostrzec pacjentów, że podanie podjęzykowe jest jedyną skuteczną i bezpieczną drogą podawania produktu leczniczego (patrz punkt 4.4). Tabletkę należy trzymać pod językiem do całkowitego rozpuszczenia, co z reguły następuje po 5-10 minutach. Dawkę przygotowuje się dobierając odpowiednią ilość tabletek podjęzykowych produktu Suboxone 2 mg/0,5 mg i produktu Suboxone 8 mg/2 mg, które można przyjąć wszystkie lub w dwóch porcjach; drugą porcję należy przyjąć bezpośrednio po rozpuszczeniu się pierwszej porcji.

### Osoby dorosłe:

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

Rozpoczęcie leczenia:

Przed rozpoczęciem leczenia, należy rozważyć rodzaj zależności opioidowej (tzn. długo- lub krótkodziałający opioid), czas od ostatniego użycia opioidu i stopień uzależnienia od opioidu. Aby uniknąć wywołania zespołu abstynencyjnego, leczenie produktem Suboxone lub tabletkami zawierającymi tylko buprenorfinę należy rozpocząć, gdy widoczne są obiektywne i wyraźne objawy abstynencyjne.

Leczenie początkowe:

Zalecana dawka początkowa to jedna lub dwie tabletki produktu Suboxone 2 mg/0,5 mg tabletki podjęzykowe. W 1. dniu, zależnie od indywidualnych wymagań pacjenta, można podać dodatkowo jedną lub dwie tabletki produktu Suboxone 2 mg/0,5 mg.

Pacjenci uzależnieni od narkotyków opioidowych, u których nie wystąpił zespół abstynencyjny: jeśli rozpoczyna się leczenie, pierwszą dawkę produktu Suboxone należy przyjąć, gdy pojawią się objawy abstynencyjne, ale nie wcześniej niż 6 godzin po ostatnim przyjęciu przez pacjenta opioidów (np. heroiny; krótkodziałających opioidów).

Pacjenci otrzymujący metadon: przed rozpoczęciem leczenia produktem Suboxone, dawkę metadonu należy zmniejszyć do maksymalnie 30 mg na dobę. Pierwszą dawkę produktu Suboxone należy przyjąć, gdy pojawią się objawy abstynencyjne, ale nie wcześniej niż 24 godziny po ostatnim przyjęciu przez pacjenta metadonu. Buprenorfina może wywołać objawy abstynencyjne u pacjentów uzależnionych od metadonu.

Dostosowanie dawki i dawka podtrzymująca: dawkę produktu Suboxone należy zwiększać stopniowo, dostosowując ją do działania klinicznego u indywidualnego pacjenta, i nie powinna ona przekroczyć maksymalnej, jednorazowej dawki dobowej wynoszącej 24 mg. Dawkowanie dostosowuje się w zależności od stanu klinicznego i psychologicznego pacjenta, i należy je prowadzić etapami po 2-8 mg.

Na początku leczenia, zaleca się codzienne wydawanie buprenorfiny. Po ustabilizowaniu, godny zaufania pacjent może otrzymać zapas produktu Suboxone wystarczający na kilka dni leczenia. Zaleca się, aby ograniczyć wydawaną ilość produktu Suboxone do potrzebnej na 7 dni leczenia lub zgodnie z miejscowymi zaleceniami.

Dawkowanie rzadziej niż raz na dobę: po uzyskaniu zadowalającej stabilizacji, częstość dawkowania produktu Suboxone można zmniejszyć podając produkt raz na dwa dni w dawce dwukrotnie większej od indywidualnie dobranej dawki dobowej. Na przykład, ustabilizowanemu pacjentowi, otrzymującemu dawkę dobową 8 mg, można podawać 16 mg, co drugi dzień, bez podawania leku w dniach pomiędzy dawkami. Jednakże, podana w ciągu jednej doby dawka nie powinna przekraczać 24 mg. U niektórych pacjentów, po uzyskaniu zadowalającej stabilizacji, częstość dawkowania produktu Suboxone można zmniejszyć do 3 razy na tydzień (na przykład w poniedziałek, środę i piątek). Dawka w poniedziałek i środę powinna być 2 razy większa od indywidualnie dobranej dawki dobowej, a dawka w piątek powinna być 3 razy większa od indywidualnie dobranej dawki dobowej, bez dawkowania w dniach pomiędzy nimi. Jednakże, w żadnym dniu, podana dawka nie powinna przekraczać 24 mg. U pacjentów wymagających dawki dobowej > 8 mg ten schemat dawkowania może okazać się nieodpowiedni.

Zmniejszenie dawkowania i zakończenie leczenia: Po uzyskaniu zadowalającej stabilizacji, jeżeli pacjent wyraża zgodę, dawkowanie można stopniowo zmniejszyć, do mniejszej dawki podtrzymującej; w niektórych przypadkach leczenie można przerwać. Dostępność tabletek podjęzykowych w dawkach po 2 mg i 8 mg umożliwi odpowiednie zmniejszanie dawkowania. W przypadku pacjentów, mogących wymagać mniejszej dawki buprenorfiny, zastosować można tabletki podjęzykowe zawierające 0,4 mg buprenorfiny. Pacjentów należy monitorować po zakończeniu leczenia z powodu ryzyka nawrotu uzależnienia.

Osoby w podeszłym wieku:

Brak danych dotyczących pacjentów w podeszłym wieku

### Pediatrica:

Suboxone nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 15 lat, ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania.

### Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby:

Wpływ zaburzenia czynności wątroby na farmakokinetykę buprenorfiny i naloksonu nie jest znany. Ponieważ obie substancje czynne są rozlegle metabolizowane, należy oczekiwać, że ich stężenie w osoczu u pacjentów z umiarkowanym i ciężkim zaburzeniem czynności wątroby, będą większe. Nie wiadomo czy obie substancje czynne podlegają podobnemu wpływowi.

Farmakokinetyka produktu Suboxone może być zmieniona u pacjentów z niewydolnością wątroby, dlatego zaleca się stosowanie mniejszej dawki początkowej i staranne dobieranie dawki indywidualnej u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

### Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek:

U pacjentów z niewydolnością nerek nie jest konieczna modyfikacja dawki produktu Suboxone. Zaleca się ostrożne dawkowanie leku u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek ( $CL_{cr} < 30$  ml/min) (patrz punkt 5.2).

## **4.3 Przeciwwskazania**

Suboxone jest przeciwwskazany w następujących przypadkach:

- nadwrażliwość na buprenorfinę, nalokson, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- ciężka niewydolność oddechowa,
- ciężka niewydolność wątroby,
- ostre upojenie alkoholowe lub *delirium tremens*.

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Ze względu na brak danych dotyczących młodzieży (wiek 15-< 18 lat), produkt Suboxone należy stosować z dużą ostrożnością w tej grupie wiekowej.

Należy dokładnie monitorować pacjentów w czasie zastępowania buprenorfiny lub metadonu produktem Suboxone, ponieważ obserwowano wystąpienie zespołu odstawiennego.

### Odwrócenie zastosowania:

Odwrócenie zastosowania to wprowadzanie buprenorfiny na nielegalny rynek przez pacjentów lub osoby, które uzyskują produkt leczniczy okradając pacjentów lub apteki. To odwrócenie zastosowania może prowadzić do nowego uzależnienia, w którym buprenorfina jest głównym narkotykiem, wraz z ryzykiem przedawkowania, szerzenia chorób wirusowych przenoszonych przez krew, zahamowania czynności oddechowej i uszkodzenia wątroby. Ponieważ u osób uzależnionych od heroiny, metadonu lub innych całkowitych agonistów nalokson obecny w tabletkach łączonych powoduje objawy abstynencyjne, oczekuje się, że stosowanie dożylny produktu Suboxone jest mniej prawdopodobne.

### Objawy abstynencyjne:

Rozpoczynając leczenie buprenorfiną, lekarz musi zdawać sobie sprawę z częściowego agonizmu buprenorfiny i, że może ona wywołać objawy abstynencyjne u pacjentów uzależnionych od opioidów, zwłaszcza gdy jest podawana wcześniej niż 6 godzin po ostatniej dawce heroiny lub innego krótko działającego opioidu, lub gdy jest podawana wcześniej niż 24 godziny po ostatniej dawce metadonu (patrz punkt 4.2). Odwrotnie, objawy abstynencyjne mogą też być związane z dawkowaniem suboptymalnym.

Ryzyko poważnych działań niepożądanych, takich jak przedawkowanie lub zaprzestanie leczenia, jest większe, gdy pacjent otrzymuje zbyt małe dawki produktu Suboxone i kontynuuje samodzielne leczenie objawów abstynencyjnych opioidami, alkoholem lub innymi środkami uspokajająco-nasennymi, w szczególności benzodiazepinami.

Uzależnienie:

Buprenorfina jest częściowym agonistą receptora opioidowego  $\mu$  ( $\mu$ ) i jej przewlekłe podawanie prowadzi do uzależnienia typu opioidowego.

Przerwanie leczenia może spowodować wystąpienie opóźnionego zespołu abstynencyjnego.

Suboxone może powodować senność zwłaszcza, gdy jest przyjmowany razem z alkoholem lub lekami tłumiącymi ośrodkowy układ nerwowy (takimi jak trunkwilizatory, leki uspokajające lub nasenne) (patrz punkt 4.5).

Badania na zwierzętach, jak i doświadczenie kliniczne wykazują, że buprenorfina może wywoływać uzależnienie, ale słabsze niż morfina.

Zahamowanie czynności oddechowej:

Opisywano szereg przypadków zgonów z powodu zahamowania czynności oddechowej zwłaszcza, gdy buprenorfinę stosowano w skojarzeniu z benzodiazepinami (patrz punkt 4.5), lub gdy buprenorfinę stosowano niezgodnie z zaleceniami.

Opisywano przypadki śmierci związane z jednoczesnym stosowaniem buprenorfiny i innych środków tłumiących, takich jak alkohol lub inne opioidy.

Zapalenie wątroby i zaburzenia wątrobowe:

U osób uzależnionych od opioidów, zarówno w badaniach klinicznych, jak i w raportach o działaniach niepożądanych po wprowadzeniu na rynek, opisywano przypadki ostrego uszkodzenia wątroby.

Zakres nieprawidłowości obejmuje przemijające, bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, do opisów przypadków niewydolności wątroby, martwicy wątroby, zespołu wątrobowo-nerkowego i encefalopatii wątrobowej. W wielu przypadkach czynnikiem wywołującym lub przyczyniającym się mogły być wcześniej istniejące zaburzenia aktywności enzymów wątrobowych, zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C, równoczesne stosowanie innych, potencjalnie hepatotoksycznych leków i dalsze stosowanie dożylnych narkotyków. Te podstawowe czynniki muszą być brane pod uwagę przed zastosowaniem produktu Suboxone i w czasie leczenia. W przypadku podejrzenia zdarzenia dotyczącego wątroby konieczna jest dalsza ocena biologiczna i etiologiczna. Zależnie od przyczyn, można zaprzestać podawania produktu leczniczego, w taki sposób, aby zapobiec objawom abstynencyjnym i powrotowi do nielegalnego stosowania narkotyków. Jeżeli leczenie jest kontynuowane, należy ściśle monitorować czynność wątroby.

Ponieważ buprenorfina jest opioidem, ból, jako objaw chorobowy, może być osłabiony.

Sportowcy muszą być świadomi, że lek ten może dawać dodatnią reakcję w testach antydopingowych. Tak jak w przypadku innych opioidów, wymagana jest ostrożność u pacjentów stosujących buprenorfinę i mających uraz głowy, podwyższone ciśnienie śródczaszkowe, hipotensję, przerost gruczołu krokowego lub zwężenie cewki moczowej.

Produkt należy stosować ostrożnie u pacjentów z: astmą lub niewydolnością oddechową (po podaniu buprenorfiny opisywano przypadki zahamowania czynności oddechowej); niewydolnością nerek (30 % podanej dawki jest wydalane z moczem; dlatego, wydalanie z moczem może być przedłużone); niewydolnością wątroby (metabolizm wątrobowy buprenorfiny może być zmieniony) (patrz punkt 4.3).

Leki hamujące enzym CYP3A4 mogą powodować zwiększenie stężenia buprenorfiny. Wymagane może być zmniejszenie dawki produktu Suboxone. U pacjentów, już leczonych inhibitorami CYP3A4, należy starannie dobierać dawkę produktu Suboxone, ponieważ może być konieczne stosowanie mniejszej dawki (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie z inhibitorami monoaminoooksydazy (MAO) może spowodować nasilenie działania opioidów, biorąc pod uwagę doświadczenie z morfina.

Pacjenci z rzadko występującą wrodzoną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy Lappa lub zaburzeniem wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu.

#### 4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Suboxone nie należy przyjmować razem z:

- napojami alkoholowymi lub lekami zawierającymi alkohol, ponieważ alkohol zwiększa uspokajające działanie buprenorfiny (patrz punkt 4.7).

Suboxone należy stosować ostrożnie podając równocześnie z:

- benzodiazepinami: Połączenie to może spowodować śmierć w wyniku zahamowania czynności oddechowej pochodzenia ośrodkowego. Dlatego, dawki muszą być ograniczone a połączenia tego należy unikać w przypadkach, gdy istnieje ryzyko niewłaściwego użycia (patrz punkt 4.4).
- innymi środkami tłumiącymi czynność ośrodkowego układu nerwowego, innymi pochodnymi opioidowymi (np. metadonem, lekami przeciwbólowymi i przeciwkaszlowymi), niektórymi lekami przeciwdepresyjnymi, działającymi sedatywnie antagonistami receptora  $H_1$ , barbituranami, anksjolitykami innymi niż benzodiazepiny, neuroleptykami, klonidyną i substancjami pokrewnymi: połączenia te nasilają tłumienie czynności ośrodkowego układu nerwowego. Zmniejszony stopień uwagi może powodować, że prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn jest niebezpieczne.
- inhibitorami CYP3A4: badanie interakcji buprenorfiny z ketokonazolem (silnym inhibitorem CYP3A4) wykazało zwiększenie  $C_{max}$  i AUC (pola pod krzywą) buprenorfiny (w przybliżeniu, odpowiednio o, 70% i 50%) i, w mniejszym stopniu, norbuprenorfiny. Pacjentów otrzymujących produkt Suboxone należy ściśle monitorować, i mogą oni wymagać zmniejszenia dawki, jeżeli lek jest podawany z silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. inhibitorami proteazy, takimi jak rytonawir, nelfinawir lub indynawir lub azolowymi lekami przeciwgrzybiczymi, takimi jak ketokonazol lub itraconazol).
- induktorami CYP3A4: nie badano interakcji buprenorfiny z induktorami CYP3A4. Dlatego, zaleca się, aby pacjenci otrzymujący Suboxone byli ściśle monitorowani, jeżeli równocześnie podaje się induktory (np. fenobarbital, karbamazepinę, fenytoinę, ryfampicynę).

Do tej pory, nie stwierdzono istotnej interakcji z kokainą, środkiem najczęściej przyjmowanym przez osoby używające wielu narkotyków związanych z opioidami.

#### 4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża: Brak jest wystarczającego doświadczenia dotyczącego stosowania buprenorfiny i (lub) naloksonu) u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Stosowanie pod koniec ciąży, nawet przez krótki okres, dużych dawek buprenorfiny może spowodować depresję oddechową u noworodków. Długotrwałe podawanie buprenorfiny w ostatnim trymestrze ciąży może wywołać wystąpienie zespołu abstynencyjnego u noworodka.

Produktu Suboxone nie należy stosować w czasie ciąży. Jeśli wg opinii lekarza prowadzącego konieczne jest leczenie w okresie ciąży można rozważyć stosowanie buprenorfiny zgodnie z lokalnymi zaleceniami.

W przypadku zajścia w ciążę w czasie leczenia produktem Suboxone należy dokładnie monitorować matkę i nienarodzone dziecko. Jeśli konieczne jest dalsze leczenie należy rozpocząć podawanie samej buprenorfiny.

Laktacja: Nie wiadomo czy nalokson przenika do mleka u ludzi. Buprenorfina i jej metabolity przenikają do mleka u ludzi. Dlatego należy przerwać karmienie piersią w czasie leczenia produktem Suboxone.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu**

Ogólnie produkt Suboxone wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność bezpiecznego poruszania się w ruchu drogowym, obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu, lub wykonywania niebezpiecznych czynności. Suboxone może powodować senność, zawroty głowy lub zaburzenia procesów myślenia szczególnie, kiedy jest stosowany jednocześnie z alkoholem lub środkami hamującymi czynność ośrodkowego układu nerwowego. Dlatego zaleca się zachowanie ostrożności podczas wykonywania wyżej wymienionych czynności (patrz punkty 4.4 i 4.5).

#### **4.8 Działania niepożądane**

Najczęstsze, związane z leczeniem, działania niepożądane, opisywane podczas badań klinicznych produktu Suboxone, były związane z objawami abstynencyjnymi (np. ból brzucha, biegunka, bóle mięśniowe, lęk, pocenie się).

W podstawowym badaniu klinicznym produktu Suboxone, 342 spośród 472 pacjentów (72,5 %) zgłaszało reakcje niepożądane związane z leczeniem. Reakcje te są wymienione w Tabeli 1., według systemu kasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania (bardzo często (> 1/10), często (> 1/100, < 1/10), niezbyt często (> 1/1000 do ≤ 1/100)).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

**Tabela 1: Związane z leczeniem działania niepożądane, opisywane w podstawowym badaniu klinicznym produktu Suboxone (≥ 0,1 % pacjentów leczonych produktem Suboxone)**

|                                     |   |
|-------------------------------------|---|
| Zakażenia i infestacja              | Często: Zakażenie<br>Niezbyt często: Zapalenie pochwy   |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego  | Niezbyt często: Niedokrwistość, małopłytkowość, leukopenia, limfadenopatia, leukocytoza                 |
| Zaburzenia układu immunologicznego  | Niezbyt często: Reakcja alergiczna  |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | Często: Obrzęk obwodowy, zmniejszenie wagi<br>Niezbyt często: Hiperglikemia, hiperlipemia, hipoglikemia |

|  |  |
|--|--|
| Zaburzenia psychiczne                                    | <p>Często: Lęk, nerwowość, depresja, zmniejszenie libido, zaburzenia myślenia</p> <p>Niezbyt często: Uzależnienie od narkotyków, amnezja, wrogość, zaburzenia mowy, depersonalizacja, nieprawidłowe sny, apatia, euforia</p> |
| Zaburzenia układu nerwowego                              | <p>Bardzo często: Bezsenność</p> <p>Często: Senność, zawroty głowy, parestezje, hipertonia</p> <p>Niezbyt często: Drgawki, pobudzenie, drżenie, hiperkineza</p>  |
| Zaburzenia oka   | <p>Często: Zaburzenia łzawienia, niedowidzenie</p> <p>Niezbyt często: Zwężenie źrenicy, zapalenie spojówek</p>   |
| Zaburzenia serca   | <p>Niezbyt często: Zawał serca, dusznica bolesna, kołatanie serca, tachykardia, bradykardia</p>  |
| Zaburzenia naczyń  | <p>Często: Rozszerzenie naczyń, nadciśnienie, migrena</p> <p>Niezbyt często: Hipotensja, udar cieplny</p>  |
| Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia    | <p>Często: Nieżyt nosa, zapalenie gardła, nasilenie kaszlu</p> <p>Niezbyt często: Duszność, astma, ziewanie</p>  |
| Zaburzenia żołądkowo-jelitowe                            | <p>Bardzo często: Zaparcie, nudności</p> <p>Często: Wymioty, niestrawność, biegunka, brak łaknienia, wzdęcia</p> <p>Niezbyt często: Wrzodziejące zapalenie jamy ustnej, przebarwienie języka</p>                             |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych                     | <p>Często: Nieprawidłowa czynność wątroby</p>  |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej                     | <p>Bardzo często: Pocenie się</p> <p>Często: Wysypka, świąd, pokrzywka</p> <p>Niezbyt często: Złuszczające zapalenie skóry, trądzik, guzki skórne, łysienie, suchość skóry</p>   |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości | <p>Często: Bóle stawowe, bóle mięśniowe, kurcze podudzi</p> <p>Niezbyt często: Zapalenie stawów</p>  |

|  |  |
|--|--|
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych      | <p>Często: Albuminuria, nieprawidłowości moczu</p> <p>Niezbyt często: Krwiomocz, kamica nerkowa, zwiększenie stężenia kreatyniny, zakażenie dróg moczowych, zaburzenia oddawania moczu, zatrzymanie moczu</p>  |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | <p>Niezbyt często: Impotencja, brak miesiączki, zaburzenia ejakulacji, krwotok miesiączkowy, krwotok maciczny</p>  |
| Zaburzenia ogólne                      | <p>Bardzo często: Zespół abstynencyjny, ból głowy</p> <p>Często: Osłabienie, gorączka, zespół grypowy, złe samopoczucie, przypadkowy uraz, dreszcze, ból w klatce piersiowej, ból brzucha, ból pleców, ból</p> |
| Urazy i zatrucia                       | <p>Niezbyt często: Hipotermia</p>  |

Stosowanie samej buprenorfiny w leczeniu uzależnienia od opioidów wiązało się z następującymi objawami (> 1%): zaparciem, bólem głowy, bezsennością, osłabieniem, sennością, mdłościami i wymiotami, omdleniem i zawrotami głowy, hipotensją ortostatyczną i poceniem się. Inne działania niepożądane (< 0,1%) opisywane w związku ze stosowaniem samej buprenorfiny obejmowały:

- zahamowanie czynności oddechowej (patrz punkt 4.4 i 4.5),
- martwicę wątroby i zapalenie wątroby (patrz punkt 4.4),
- halucynacje,
- opisywano przypadki skurczu oskrzeli, obrzęku naczynioruchowego i wstrząsu anafilaktycznego.

W przypadkach podania dożylnego, opisywano reakcje miejscowe, niekiedy septyczne i potencjalnie poważne ostre zapalenie wątroby (patrz punkt 4.4).

U pacjentów ze znacznym uzależnieniem od narkotyków, w początkowej fazie podawania buprenorfiny może wystąpić efekt odstawienia, podobny do tego, związanego z naloksonem.

Po zastosowaniu buprenorfiny i buprenorfiny z naloksonem obserwowano samoistne poronienia. Nie jest możliwe ustalenie związku przyczynowego, ponieważ w powyższych przypadkach zwykle były stosowane inne leki lub występowały inne czynniki ryzyka samoistnego poronienia (patrz punkt 4.6).

U noworodków, których matki otrzymywały buprenorfinę w czasie ciąży, obserwowano zespół abstynencyjny. Zespół może mieć łagodniejszy i dłuższy przebieg niż obserwowany po podaniu krótkodziałających pełnych agonistów receptorów  $\mu$ . Obraz zespołu może być różny w zależności od historii stosowania narkotyków przez matkę (patrz punkt 4.6).

#### 4.9 Przedawkowanie

W razie przedawkowania, należy zastosować ogólne środki wspomagające, w tym ściśle monitorowanie stanu czynności układu oddechowego i serca pacjenta. Głównym objawem wymagającym interwencji jest zahamowanie czynności oddechowej, mogące prowadzić do zatrzymania oddechu i śmierci. Jeżeli pacjent wymiotuje, należy zachować ostrożność, aby zapobiec zachłyśnięciu się wymiocinami.

Leczenie: Należy zastosować objawowe leczenie zahamowania czynności oddechowej i standardowe środki intensywnej opieki. Musi być zapewniona drożność dróg oddechowych i wspomagana lub



kontrolowana wentylacja. Pacjenta należy przenieść w otoczenie, w którym dostępne są pełne możliwości resuscytacji.

Zaleca się zastosowanie antagonisty opioidów (tzn. naloksonu), pomimo niewielkiego wpływu, jaki może on wywierać w odwracaniu objawów oddechowych wywołanych przez buprenorfinę, w porównaniu z jego działaniem na środki będące całkowitymi agonistami opioidowymi.

Przy określaniu długości okresu leczenia i nadzoru medycznego, potrzebnego dla odwrócenia efektów przedawkowania należy wziąć pod uwagę długi czas działania produktu Suboxone.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w uzależnieniu od opioidów, kod ATC: N07B C51.

#### Mechanizm działania:

Buprenorfina jest częściowym agonistą/antagonistą receptorów opioidowych, wiążącym się z receptorami  $\mu$  ( $\mu$ ) i  $\kappa$  (kappa) w mózgu. Jej aktywność w podtrzymującym leczeniu opioidowym jest przypisywana wolno odwracalnemu wiązaniu z receptorami  $\mu$ , co w dłuższym okresie, mogłoby zminimalizować potrzebę przyjmowania narkotyków przez uzależnionych pacjentów.

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

Nalokson jest antagonistą receptorów  $\mu$  ( $\mu$ ) – opioidowych. Podawany doustnie lub podjęzykowo, w zwykłych dawkach, pacjentom doświadczającym objawów abstynencyjnych opioidów, nalokson wykazuje niewielki lub nie wykazuje żadnego efektu farmakologicznego, z powodu jego prawie całkowitego metabolizmu pierwszego przejścia. Jednakże, po podaniu dożylnym osobom uzależnionym od opioidów, obecność naloksonu w preparacie Suboxone daje wyraźne efekty antagonistyczne względem opioidów i powoduje wystąpienie zespołu abstynencyjnego, zniechęcając, w ten sposób, do dożylnego nadużywania produktu.

#### Skuteczność kliniczna:

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

W badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, podwójnie pozorującym, badaniu grup równoległych, porównującym etanolowy roztwór buprenorfiny z aktywną kontrolą w postaci całkowitego agonisty, 162 osoby randomizowano do grup otrzymujących podjęzykowo roztwór etanolowy buprenorfiny w dawce 8 mg na dobę (dawka mniej więcej porównywalna z dawką 12 mg

produktu Suboxone na dobę), lub dwie względnie małe dawki aktywnej kontroli, z których jedna była wystarczająco mała, aby służyć za alternatywę dla placebo podczas 3- do 10-dniowej fazy indukcji, 16-tygodniowej fazy podtrzymywania i 7-tygodniowej fazy odtruwania. Dawkę podtrzymującą buprenorfiny osiągnęto w Dniu 3.; dawki w grupie aktywnej kontroli dobierano bardziej stopniowo. Biorąc pod uwagę liczbę kontynuujących leczenie i odsetek ujemnych próbek moczu pobieranych 3 razy w tygodniu do badania na obecność opioidów innych niż stosowane w badaniu, buprenorfina okazała się skuteczniejsza od małej dawki kontroli w utrzymywaniu osób uzależnionych od heroiny w leczeniu i zmniejszaniu przez nich zużycia opioidów w czasie leczenia. Skuteczność buprenorfiny w dawce 8 mg na dobę była podobna do skuteczności umiarkowanej dawki kontroli aktywnej, ale nie wykazano równoważności.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Buprenorfina

#### *Wchłanianie:*

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

Maksymalne stężenia w osoczu uzyskuje się po 90 minutach od podania podjęzykowego. Stężenia osoczowe buprenorfiny zwiększały się ze wzrostem podjęzykowej dawki produktu Suboxone. Zarówno  $C_{max}$  jak i AUC buprenorfiny zwiększały się wraz ze wzrostem dawki (w zakresie 4-16 mg), chociaż zwiększenie to było mniejsze od proporcjonalnego do dawki.

| Parametr farmakokinetyczny             | Suboxone 4 mg | Suboxone 8 mg | Suboxone 16 mg |
|--|---------------|---------------|----------------|
| $C_{max}$ · ng/ml                      | 1,84 (39)     | 3,0 (51)      | 5,95 (38)      |
| AUC <sub>0-48</sub><br>godzina · ng/ml | 12,52 (35)    | 20,22 (43)    | 34,89 (33)     |

#### *Dystrybucja:*

Po wchłanianiu buprenorfiny następuje faza szybkiej dystrybucji (półokres dystrybucji od 2 do 5 godzin).

#### *Metabolizm i eliminacja:*

Buprenorfina jest metabolizowana przez 14-N-dezalkilację i sprzężanie z kwasem glukuronowym cząsteczki macierzystej i dezalkilowanego metabolitu. Dane kliniczne potwierdzają, że CYP3A4 jest odpowiedzialny za N-dezalkilację buprenorfiny. N-dezalkilobuprenorfina jest agonistą receptora opioidowego  $\mu$ , o słabej aktywności wewnętrznej.

Eliminacja buprenorfiny jest dwu- lub trójwykładnicza, a średni półokres eliminacji z osocza wynosi 32 godziny.

Buprenorfina jest eliminowana z kałem, poprzez wydalanie z żółcią sprzęgniętych z kwasem glukuronowym metabolitów (70 %); reszta jest eliminowana z moczem.

### Nalokson

#### *Wchłanianie i dystrybucja:*

Po podaniu dożylnym, nalokson ulega szybkiej dystrybucji (półokres dystrybucji ~ 4 minuty). Po podaniu doustnym, nalokson jest prawie niewykrywalny w osoczu; po podaniu podjęzykowym produktu Suboxone, stężenia osoczowe naloksonu są małe i szybko się zmniejszają.

#### *Metabolizm i eliminacja:*

Produkt leczniczy jest metabolizowany w wątrobie, głównie przez sprzężanie z kwasem glukuronowym, i wydalany z moczem. Nalokson ma półokres eliminacji z osocza, wynoszący 1,2 h.

#### Populacje specjalne:

*Osoby w podeszłym wieku:* Nie są dostępne dane farmakokinetyczne u osób w podeszłym wieku.

*Zaburzenie czynności nerek:* Eliminacja drogą nerkową odgrywa względnie małą rolę (~30 %) w ogólnym klirensie produktu Suboxone. Nie ma potrzeby zmiany dawkowania ze względu na czynność nerek, ale zaleca się ostrożność podając produkt osobom z poważnym zaburzeniem czynności nerek.

*Zaburzenie czynności wątroby:* Eliminacja drogą wątrobową odgrywa względnie dużą rolę (~70 %) w ogólnym klirensie produktu Suboxone, a działanie buprenorfiny może być przedłużone u osób ze zmniejszonym klirensiem wątrobowym. U pacjentów z niewielkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, mogą być wymagane mniejsze początkowe dawki produktu Suboxone i ostrożne dobieranie dawki. Suboxone jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

U zwierząt połączenie buprenorfiny i naloksonu badano w badaniach narażenia ostrego i po podaniu wielokrotnym (do 90 dni u szczurów). Nie stwierdzono działania synergistycznego. Występujące działania niepożądane były związane z farmakologicznie znaną aktywnością agonistyczną i (lub) antagonistyczną wobec receptorów opioidowych.

Mieszanina (4:1) chlorowodoru buprenorfiny i chlorowodoru naloksonu nie miała działania mutagennego w teście mutacji bakteryjnych (test Ames) i nie działała klastogennie w cytogenetycznym teście *in vitro* na ludzkich limfocytach ani w dożylnym teście mikrojąder u szczurów.

Badania wpływu doustnego podawania buprenorfiny i naloksonu (w stosunku 1:1) wykazały, że działanie embrioletalne występowało u szczurów we wszystkich dawkach powodujących toksyczność dla matek. Najniższa badana dawka odpowiadała narażeniu na buprenorfine i 5x narażeniu na nalokson po podaniu maksymalnej dawki terapeutycznej u człowieka przeliczonej na  $\text{mg}/\text{m}^2$  pc. U królików, w dawkach toksycznych dla matek, nie obserwowano toksyczności rozwojowej. Ponadto, u szczurów i królików nie obserwowano działania teratogennego. Nie wykonano badań okołourodzeniowych i pourodzeniowych dla produktu Suboxone; jednakże doustne podawanie buprenorfiny w dużych dawkach samicy w czasie ciąży i laktacji powodowało trudności z porodem (być może w wyniku sedatywnego działania buprenorfiny), wysoką śmiertelność noworodków i nieznaczne opóźnienie rozwoju pewnych funkcji neurologicznych (powierzchniowy odruch postawy i ułożenia i odruch Moro - wzdryganie) u noworodków szczurów.

Podawanie produktu Suboxone szczurom, w diecie, w dawce 500 ppm lub większej, powodowało obniżenie płodności, wykazane zmniejszeniem częstości zachodzenia samic w ciążę. Dawka pokarmowa 100 ppm (szacowane narażenie około 2,4x dla buprenorfiny niż po podaniu dawki 24 mg produktu Suboxone człowiekowi biorąc pod uwagę AUC; stężenia naloksonu w osoczu szczurów były poniżej limitu wykrywalności), nie miała niekorzystnego wpływu na płodność.

Badanie rakotwórczości wykonano u szczurów podając produkt Suboxone w dawkach 7, 30 i 120  $\text{mg}/\text{kg}$  mc. na dobę. Szacowane narażenie było około od 3 do 75 razy większe, biorąc pod uwagę dobową dawkę podjęzykową dla człowieka 16 mg i w przeliczeniu na  $\text{mg}/\text{m}^2$  pc. We wszystkich grupach dawkowania obserwowano statystycznie istotne zwiększenia częstości występowania łagodnych gruczolaków jąder z komórek śródmiąższowych (Leydiga).

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

## **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Laktoza jednowodna,  
Mannitol,  
Skrobia kukurydziana,  
Powidon K 30,  
Kwas cytrynowy bezwodny,  
Sodu cytrynian,  
Magnezu stearynian,  
Sól potasowa acesulfamu,  
Naturalny aromat cytrynowy i limonowy.

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres trwałości**

3 lata

## **6.4 Szczególne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Ten produkt leczniczy nie wymaga żadnych szczególnych warunków przechowywania.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

7 tabletek w opakowaniach blistrowych Nylon/Aluminium/PVC.

28 tabletek w opakowaniach blistrowych Nylon/Aluminium/PVC.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Niepotrzebnych leków nie należy pozbywać się za pośrednictwem ścieków lub systemu kanalizacji miejskiej. Pacjentów należy poinformować żeby zwrócili je do apteki lub zapytali farmaceuty jak się ich pozbyć, zgodnie z krajowymi przepisami. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

SP Europe  
Rue de Stalle, 73  
B-1180 Bruxelles  
Belgia

## **8. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.emea.eu.int/>

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**