

## 1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Suboxone 8 mg/2 mg nyelvvalatti tablettá

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Egy tablettá 8 mg buprenorfin (buprenorfin-hidroklorid formájában) és 0,5 mg naloxont (naloxon-hidroklorid-dihidrát formájában) tartalmaz.

### Segédanyagok:

168 mg laktóz

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Nyelvalatti tablettá.

Fehér, hatszögletű, bikonvex tablettá, mélynyomású kard logóval az egyik és „N8” mélynyomással a másik oldalon

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

Az opioid kábítószer-függőség szubsztitúciós kezelésére, az orvosi, szociális és pszichológiai terápia keretein belül. A naloxon összetevő célja az intravénás visszaélés megakadályozása. A kezelés azokban a felnőttekben és 15 éves vagy idősebb gyermekekben alkalmazható, akik beleegyeztek a függőség kezelésébe.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

**A kezelés csak olyan orvos felügyelete mellett történhet, aki jártas az opiát függőség/hozzászokás kezelésében.**

A Suboxone nyelvvalatti tablettá buprenorfin és naloxont tartalmaz. A „8 mg-os” tablettá alatt a 8 mg buprenorfin és 2 mg naloxont tartalmazó Suboxone értendő.

Az orvosnak figyelmeztetnie kell a betegeket, hogy ezen gyógyszerkészítmény alkalmazásának egyetlen hatékony és biztonságos módja a nyelvvalatti alkalmazás (lásd 4.4 pont). A Suboxone nyelvvalatti tablettákat feloldódásig a nyelv alá kell helyezni, ami általában 5-10 percet vesz igénybe. Az adagot Suboxone 2 mg/0,5 mg-os és Suboxone 8 mg/2 mg-os nyelvvalatti tablettákból kell összeállítani, amelyek bevehetőek egyszerre vagy két részre osztva úgy, hogy a második adagot közvetlenül az első adag feloldódása után veszik be.

### Felnőttek:

A kezelés elkezdése előtt javasolt a kiindulási májfunkciós értékek és a vírushepatitis-status dokumentálása. Azoknál a betegeknél, akik vírushepatitis-pozitívak, egyidejű gyógyszeres kezelést kapnak (lásd 4.5 pont) és/vagy fennálló májműködési zavaruk van, fennáll a májkárosodás felgyorsulásának kockázata. Javasolt a májfunkció rendszeres ellenőrzése (lásd 4.4 pont).

Indukció:

A kezelés elkezdése előtt figyelembe kell venni az opioid függőség típusát (azaz tartós vagy rövid hatású opioid), az utolsó opioid alkalmazás óta eltelt időt és az opioid függőség fokát. A megvonás gyorsításának elkerülése érdekében a Suboxone-nal vagy a csak buprenorfint tartalmazó tablettával az indukciót akkor kell elkezdeni, ha a megvonás objektív és egyértelmű tünetei fennállnak.

A kezelés elkezdése:

A javasolt kezdődózis egy-két Suboxone 2 mg/0,5 mg-os nyelvatti tablettá. További egy-két tablettá Suboxone 2 mg/0,5 mg adható az első napon a beteg egyéni szükségleteinek megfelelően.

Opioid dependens kábítószerfüggők, akik nem részesültek elvonásban: A kezelés kezdetekor a Suboxone első dózisát a megvonási tünetek megjelenésekor, de legalább 6 órával az utolsó opioid használat (pl. heroin, rövid hatású opioidok) után kell bevenni.

Metadont kapó betegek: A Suboxone-kezelés elkezdése előtt a metadon dózisát maximum 30 mg/napra kell csökkenteni. A Suboxone első dózisát a megvonási tünetek megjelenésekor, de legalább 24 órával az utolsó metadonhasználat után kell bevenni. A buprenorfín gyorsíthatja a megvonási szindrómát metadonfüggő betegeknél.

Dózismódosítás és fenntartó kezelés: A Suboxone dózisát fokozatosan, a betegnél észlelt klinikai tünetek szerint kell növelni, és a maximális napi egyszeri adag nem haladhatja meg a 24 mg-ot. A dózist a beteg klinikai és pszichés állapotának újraértékelése alapján, 2-8 mg-os lépésekben kell beállítani.

A kezelés kezdetén javasolt a buprenorfin naponkénti kiadása. A stabilizálódást követően a megbízható beteg több napra elegendő Suboxone-nal is ellátható. Javasolt, hogy a Suboxone mennyisége ne haladja meg a 7 napi adagot, illetve a helyi előírás szerinti mennyiséget.

Naponkéntinél ritkább adagolás: Kielégítő stabilizációt követően a Suboxone adagolásának gyakorisága másnaponkénti adagolásra csökkenthető az egyénileg beállított napi dózis kétszeresével. Például, ha a beteg napi 8 mg adása mellett stabilizálódott, kaphat 16 mg-ot másnaponta, míg a köztes napokon nem történik gyógyszeradagolás. Azonban az egy napon beadott adag a 24 mg-ot nem haladhatja meg. Néhány betegnél, kielégítő stabilizálódást követően a Suboxone adagolása heti 3-ra csökkenthető (például hétfő, szerda és péntek). A hétfői és szerdai dózis az egyénileg beállított napi dózis kétszerese, a pénteki dózis pedig az egyénileg beállított napi dózis háromszorosa kell, hogy legyen, míg a köztes napokon nem történik gyógyszeradagolás. Azonban az egy napon beadott adag a 24 mg-ot nem haladhatja meg. Azoknál a betegeknél, akiknél a beállított napi dózis > 8 mg, ez a módszer nem alkalmazható.

Dóziscsökkentés és a kezelés leállítása: Kielégítő stabilizációt követően, és ha a beteg beleegyezik, a dózis fokozatosan csökkenthető egy alacsonyabb fenntartó dózissra, kedvező esetben pedig a kezelés leállítható. A forgalomban lévő 2 mg, illetve 8 mg hatáserősségű nyelvatti tabletták lehetővé teszik a dózis fokozatos csökkentését. Azoknál a betegeknél, akiknek alacsonyabb buprenorfindózissra van szükségük, a buprenorfin 0,4 mg-os nyelvatti tablettá alkalmazható. A betegeket a kezelés leállítását követően a visszaesés lehetősége miatt monitorozni kell.

#### Idősek:

Idős betegekre vonatkozó adatok nem állnak rendelkezésre.

#### Gyermekek:

A Suboxone nem javallt 15 év alatti gyermekek kezelésére a biztonságossági és hatásossági adatok hiánya miatt.

#### Károsodott májműködésű betegek:

A májkárosodásnak a buprenorfin és a naloxon farmakokinetikájára gyakorolt hatása nem ismert. Mivel mindkét hatóanyag nagymértékben metabolizálódik, a plazmaszintek várhatóan magasabbak

közepes- vagy súlyos fokú májkárosodás esetén. Nem ismert, hogy a két hatóanyag azonos mértékben érintett-e.

Mivel a Suboxone farmakokinetikája májelégtelenségben szenvedő betegeknél megváltozhat, enyhe és közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél alacsonyabb kezdő dózis és óvatos dózisztitrálás javasolt (lásd 5.2 pont).

#### Károsodott veseműködésű betegek:

A Suboxone dózisének módosítása veseelégtelenségben szenvedő betegeknél nem szükséges. Elővigyázatosság javasolt, ha az alkalmazás súlyos vesekárosodás ( $CL_{cr} < 30$  ml/perc) esetén történik (lásd 5.2 pont).

### **4.3 Ellenjavallatok**

A Suboxone a következő esetekben ellenjavallt:

- a buprenorfinnal, a naloxonnal vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység,
- súlyos légzési elégtelenség,
- súlyos májelégtelenség,
- akut alkoholizmus vagy *delirium tremens*.

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

Mivel serdülőkben (15-18 évesek) nem állnak rendelkezésre adatok, a Suboxone csak elővigyázatossággal alkalmazható ebben a korcsoportban.

A betegeket gondosan monitorozni kell a buprenorfinról vagy metadonról Suboxonra való átállási időszak alatt, mivel megvonási tüneteket jelentettek.

Diverzió:

Diverzió alatt a buprenorfinnak az illegális piacra kerülése értendő, ami betegeken vagy olyan személyeken keresztül történik, akik a készítményt betegektől vagy gyógyszerházból tulajdonították el. Ez a diverzió új, a buprenorfin mint primer abúzusos használó gyógyszerfüggőket hozhat létre, a túladagolás, a véreterjedő vírusfertőzések, a légzésdepresszió és a májkárosodás veszélyével. Mivel a kombinációs tablettában lévő naloxon gyorsította a megvonási tünetek megjelenését heroin-, metadon- vagy más tisztán agonistafüggő egyéneknél, a Suboxone intravénás alkalmazásra történő diverziója kevésbé valószínű.

Gyorsított megvonás:

A buprenorfin kezelés elkezdésekor a kezelőorvosnak tisztában kell lennie a buprenorfin részleges agonista profiljával, és azzal, hogy gyorsíthatja a megvonást, különösen akkor, ha az utolsó heroin- vagy más rövid hatású opioid használat után 6 órán belül, illetve a metadon utolsó dózisát követő 24 órán belül alkalmazzák (lásd 4.2 pont). Megvonási tünetek viszont az optimálisnál alacsonyabb adagolást is kísérhetik.

A súlyos mellékhatások, például a túladagolás, vagy a kezelés abbahagyásának veszélye nagyobb, ha a beteg nem kapja elegendő dózisban a Suboxone-t, és folytatja a megvonási tünetek öngyógyyszerelését opioidokkal, alkohollal vagy más szedatohipnotikumokkal, különösen benzodiazepinokkal.

Dependencia:

A buprenorfin részleges agonista a  $\mu$ -opiátreceptoron, és krónikus alkalmazása opioid típusú dependenciát okoz.

A kezelés leállítása megvonási szindrómát eredményezhet, mely lehet késleltetett.

A Suboxone álmoságot okozhat, különösen alkohollal vagy központi idegrendszeri depresszánsokkal (például nyugtatókkal, szedatívumokkal vagy hipnotikumokkal) együtt alkalmazva (lásd 4.5 pont).

Az állatkísérletek és a klinikai tapasztalat is azt mutatja, hogy a buprenorfin okozhat függőséget, de a morfinnál kisebb mértékben.

Légzésdepresszió:

Számos, légzésdepresszió miatt bekövetkezett halálesetet jelentettek, különösen, ha a buprenorfin benzodiazepinokkal együtt alkalmazták (lásd 4.5 pont), vagy ha a buprenorfin nem az előírás szerint alkalmazták.

Haláleseteket jelentettek buprenorfin és más depresszánsok, például alkohol vagy más opioidok egyidejű alkalmazásával kapcsolatban.

Hepatitis, májbetegségek:

Akut májkárosodás eseteit jelentették opioid dependens kábítószerfüggőknél a klinikai vizsgálatok során, és a forgalomba hozatalt követő mellékhatás-jelentésekben is. Az eltérések az átmeneti, tünetmentes transzamináz-emelkedéstől a májelégtelenséggel, májnekrózissal, hepatorenalis szindrómával és hepaticus encephalopathiával járó esetekig terjedtek. Sok esetben az előzetesen fennálló májenzimeltérésnek, hepatitis B- vagy C-vírusfertőzésnek, más, potenciálisan hepatotoxikus gyógyszer egyidejű alkalmazásának, a tovább folytatott injekciós droghasználatnak oki vagy közreműködői szerepe lehet. Ezeket a fennálló tényezőket figyelembe kell venni a Suboxone rendelése előtt és a kezelés során. Májbetegség gyanúja esetén további biológiai és etiológiai kivizsgálás szükséges. A leletek függvényében a készítmény adagolása elővigyázatossággal leállítható, úgy, hogy megelőzhetőek legyenek a megvonási tünetek és az illegális droghasználathoz való visszatérés. Ha a kezelést folytatják, a májfunkciót szorosan monitorozni kell.

Mivel a buprenorfin egy opioid, bármely betegség tüneteit kísérő fájdalom enyhülhet.

A sportolóknak tudniuk kell, hogy a készítmény pozitív reakciót adhat a doppingvizsgálaton. Mint minden opioid esetében, elővigyázatosság szükséges a buprenorfin alkalmazása során fejsérülés, intracranialis nyomásfokozódás, hipotónia, prosztata-hipertrofia vagy urethrasstenosis esetén.

A készítményt körültekintően kell alkalmazni asztma vagy légzési elégtelenség (légzésdepressziós eseteket jelentettek a buprenorfinnal kapcsolatban), veseelégtelenség (a beadott dózis 30%-a a vesén keresztül eliminálódik, így a renalis elimináció elhúzódhat), májelégtelenség (a buprenorfin májmetabolizmusa megváltozhat) esetén (lásd 4.3 pont).

A CYP3A4-inhibitorok növelhetik a buprenorfin koncentrációját. Ezért a Suboxone dózisának csökkentésére lehet szükség. CYP3A4-inhibitorokkal kezelt betegek Suboxone dózisát körültekintően kell beállítani, mivel ezekben a betegekben csökkentett dózis is elegendő lehet (lásd 4.5 pont).

A morfinnal szerzett tapasztalatok alapján a monoaminoxidáz-inhibitorok (MAOI) egyidejű alkalmazása az opioidok hatásának felerősödését okozhatja.

Ritka, örökletes betegségekben, úgymint galaktóz-intoleranciában, lapp-laktázhiányban, vagy glükóz-galaktóz felszívódási zavarban szenvedő betegek nem szedhetik ezt a gyógyszert.

#### **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

A Suboxone nem alkalmazható együtt:

- alkoholos italokkal vagy alkoholt tartalmazó gyógyszerekkel, mivel az alkohol fokozza a buprenorfin szedatív hatását (lásd 4.7 pont).

A Suboxone elővigyázatossággal alkalmazható, amikor egyidejűleg adják:

- benzodiazepinekkel: Ez a kombináció a légzőközpontban kialakuló légzésdepresszió miatt bekövetkező halálhoz vezethet. Ezért az adagokat korlátozni kell, és a visszaélés veszélye esetén ezt a kombinációt kerülni kell (lásd 4.4 pont).
- egyéb központi idegrendszeri depressziót okozó szerek, egyéb opioid származékok (ld. metadon, analgetikumok és köhögéscsillapítók), bizonyos antidepresszánsok, szedatív H<sub>1</sub>-receptorantagonisták, barbiturátok, a benzodiazepinen kívüli egyéb anxiolitikumok, neuroleptikumok, klonidin és rokon vegyületek: ezek a kombinációk fokozzák a központi idegrendszeri depressziót. A csökkent éberségi szint veszélyessé teheti a gépjárművezetést és gépek üzemeltetését.
- CYP3A4-inhibitorok: a buprenorfinnal és ketokonazzal (a CYP3A4 potens inhibitorával) végzett kölcsönhatás-vizsgálatban a buprenorfin C<sub>max</sub>- és AUC- (görbe alatti terület) értékei megemelkedtek (sorrendben körülbelül 70%-kal, illetve 50%-kal), csakúgy, mint a norbuprenorfiné, bár ez utóbbi kisebb mértékben. A Suboxone-t kapó betegeket szorosan monitorozni kell, és dóziscsökkentésre is szükség lehet, ha egyidejűleg potens CYP3A4-inhibitorral (pl. proteázinhibitorokkal, mint a ritonavir, nelfinavir vagy indinavir, vagy azoltípusú gombaellenes szerekkel, mint a ketokonazol vagy itrakonazol) kezelik őket.
- CYP3A4-induktorok: a buprenorfin kölcsönhatását CYP3A4-induktorokkal nem vizsgálták. Ezért a Suboxone-t kapó betegeket szorosan kell monitorozni, ha egyidejűleg induktorral (pl. fenobarbitállal, karbamazepinnel, fenitoinnal, rifampicinnel) is kezelik őket.

A jelenleg rendelkezésre álló adatok alapján nem figyeltek meg jelentős kölcsönhatást a buprenorfin és a kokain között, amely szert a többszörös kábítószer-fogyasztók a leggyakrabban használják az opioidokkal együtt.

#### 4.6 Terhesség és szoptatás

Terhesség: Nagyon kevés adat áll rendelkezésre a buprenorfin/naloxon terhes nőknél történő alkalmazására vonatkozóan. Az állatokon végzett kísérletek reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális veszély nem ismert.

A terhesség vége felé a buprenorfin nagy dózisa légzésdepressziót válthatnak ki az újszülöttnél, még rövid időtartamú adagolást követően is. A buprenorfin hosszú távú adagolása a terhesség utolsó három hónapja alatt megvonási szindrómát okozhat az újszülöttnél.

A Suboxone nem alkalmazható terhesség idején. Amennyiben a gyógyszert rendelő orvos véleménye szerint kezelés szükséges a terhesség idején, buprenorfin alkalmazása megfontolható a buprenorfin helyi alkalmazási előírása alapján.

Amennyiben Suboxone-kezelés idején alakul ki terhesség, az anyát és a magzatot szorosan monitorozni kell, és további kezelés szükségessége esetén buprenorfinra kell váltani.

Szoptatás: Nem ismert, hogy a naloxon kiválasztódik-e az anyatejbe. A buprenorfin és metabolitjai kiválasztódnak az anyatejbe. Patkányokban a buprenorfinról kimutatták, hogy gátolja a tejelválasztást. Ezért Suboxone-kezelés idején a szoptatást abba kell hagyni.

#### 4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

Általában a Suboxone csekély vagy közepes mértékben befolyásolja a biztonságos közlekedéshez, gépek üzemeltetéséhez vagy más veszélyes tevékenységhez szükséges képességeket. A Suboxone álmosságot, szédülést vagy csökkent gondolkodási képességet, különösen akkor, ha alkohollal vagy központi idegrendszeri depresszánsokkal együtt jut a szervezetbe. Ezért elővigyázatosság ajánlott a fent említett tevékenységek végzése esetén (lásd 4.4 és 4.5 pont).

#### 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A Suboxone-nal végzett klinikai vizsgálatokban leggyakrabban jelentett, kezeléssel összefüggő mellékhatások a megvonási tünetekkel voltak kapcsolatosak (pl. hasi fájdalom, hasmenés, izomfájdalom, szorongás, verejtékezés).

A Suboxone-nal végzett meghatározó jelentőségű vizsgálatban 472 betegből 342 (72,5%) számolt be kezeléssel összefüggő mellékhatásokról. Ezek a hatások az 1. táblázatban szervrendszerenként és gyakoriság (nagyon gyakori [ $> 1/10$ ], gyakori [ $> 1/100, < 1/10$ ], nem gyakori [ $> 1/1000, \leq 1/100$ ]) szerint vannak felsorolva.

Az egyes gyakorisági csoportokban a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint vannak feltüntetve.

#### 1. táblázat: A Suboxone-nal végzett meghatározó jelentőségű klinikai vizsgálat során jelentett, kezeléssel összefüggő (a Suboxone-nal kezelt betegek $\geq 0,1\%$ -nál jelentkező) mellékhatások

Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Gyakori: Fertőzés Nem gyakori: Vaginitis
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Nem gyakori: Anémia, thrombocytopenia, leukopenia, lymphadenopathia, leukocytosis
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Nem gyakori: Allergiás reakció
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Gyakori: Perifériás ödéma, testsúlycsökkenés Nem gyakori: Hyperglykaemia, hyperlipaemia, hypoglykaemia
Pszichiátriai kórképek	Gyakori: Szorongás, idegesség, depresszió, csökkent libido, kóros gondolkodás Nem gyakori: Gyógyszerfüggőség, amnézia, ellenségesség, beszédzavar, deperszonalizáció, különös álmok, apátia, eufória
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori: Insomnia Gyakori: Szomnolencia, szédülés, paraesthesia, hypertonia Nem gyakori: Konvulzió, izgatottság, tremor, hyperkinesia
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Gyakori: Könnytermelési zavarok, amblyopia Nem gyakori: Miosis, conjunctivitis
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Nem gyakori: Myocardialis infarctus, angina pectoris, palpitatio, tachycardia, bradycardia

Érbetegségek és tünetek	Gyakori: Értágulat, hypertonia, migrén Nem gyakori: Hypotonia, hõhullám
Légzõrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Gyakori: Rhinitis, pharyngitis, fokozott köhögés Nem gyakori: Dyspnoe, asthma, ásítás
Emésztõrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori: Obstipatio, hányinger Gyakori: Hányás, emésztési zavar, hasmenés, étvágytalanság, flatulencia Nem gyakori: Stomatitis ulcerosa, nyelvvelszínezõdés
Máj- és epebetegségek illetve tünetek	Gyakori: Kóros májfunkció
A bõr és a bõralatti szövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori: Verejtékezés Gyakori: Bõrkiütés, pruritus, urticaria Nem gyakori: Exfoliativ dermatitis, akne, bõrcsomó, alopecia, bõrszárazság
A csont-izomrendszer és a kötõszövet betegségei és tünetei	Gyakori: Arthralgia, myalgia, alsó végtagi görcs Nem gyakori: Arthritis
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Gyakori: Albuminuria, kóros vizelet Nem gyakori: Haematuria, vesekõ, emelkedett kreatininszint, húgyúti fertõzés, dysuria, vizeletretenció
A nemi szervekkel és az emlõkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Nem gyakori: Impotencia, amenorrhoea, kóros ejakuláció, menorrhagia, metrorrhagia
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépõ reakciók	Nagyon gyakori: Megvonási szindróma, fejfájás Gyakori: Asthenia, láz, influenzaszerû tünetek, rossz közérzet, véletlen sérülés, hidegrázás, mellkasi fájdalom, hasi fájdalom, hátfájás, fájdalom
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövõdmények	Nem gyakori: Hypothermia

Az opioid függõség kezelésére önmagában alkalmazott buprenorfinnal kapcsolatban a következõ tünetek jelentkeztek (>1%): obstipatio, fejfájás, insomnia, asthenia, aluszékonyság, hányinger és hányás, ájulás és szédülés, orthostaticus hypotonia és verejtékezés. Más mellékhatásokat (<0,1%) is jelentettek az önmagában adott buprenorfinnal kapcsolatban. Ezek a következõk:

- légzésdepresszió (lásd 4.4 és 4.5 pont),
- májnekrózis és hepatitis (lásd 4.4 pont),

- hallucinációk,
- esetenként bronchospasmus, angioneuroticus ödéma és anafilaxiás sokk.

Intravénás visszaélés esetén néha szeptikus helyi reakciókat és potenciálisan súlyos akut hepatitiszt jelentettek (lásd 4.4 pont).

Nagyfokú kábítószer-függőségben szenvedő betegekben a buprenorfin kezdeti adagolása hasonló megvonási tünetet válthat ki, mint amilyen a naloxon esetében észlelhető.

Spontán abortuszról beszámoltak mind buprenorfinnal, mind pedig buprenorfin-naloxonnal kapcsolatban. Ok-okozati összefüggés megállapítása nem lehetséges, mivel az esetekben rendszerint más droghasználat, illetve a spontán abortusz egyéb rizikófaktora is jelen van (lásd 4.6 pont).

Újszülöttkori absztinenciaszindrómáról számoltak be olyan újszülöttek esetében, akiknek az anyja buprenorfinnal kapott terhessége idején. A szindróma enyhébb és elhúzódóbb lehet a rövid hatású, tiszta  $\mu$ -opiátreceptor-agonisták esetéhez képest. A szindróma jellege az anya droghasználati anamnézise szerint változhat (lásd 4.6 pont).

#### 4.9 Túladagolás

Túladagolás esetén általános szupportív kezelést kell megkezdeni, beleértve a beteg légzési és kardiális állapotának szoros monitorozását. A beavatkozást igénylő legjelentősebb tünet a légzésdepresszió, mely akár légzésleálláshoz és halálhoz is vezethet. Hányás esetén meg kell előzni a hányadék aspirációját.

Kezelés: A légzésdepresszió tüneti kezelése és a standard intenzív terápia beavatkozások szükségesek. Légútbiztosítást és asszisztált vagy kontrollált lélegeztetést kell végezni. A beteget olyan ellátó egységbe kell szállítani, ahol az újraélesztés minden eszköze rendelkezésre áll.

Annak ellenére, hogy a tiszta agonista opioid szerekkel szemben kifejtett hatásával összehasonlítva csak csekély mértékben képes a buprenorfin okozta légzési tünetek visszafordítására, javasolt opioid antagonist (pl. naloxon) alkalmazása.

A túladagolás hatásainak visszafordításához szükséges kezelés és az orvosi felügyelet időtartamának meghatározásához a Suboxone hosszú hatástartamát figyelembe kell venni.

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Opioid-függőségben használt gyógyszerek, ATC kód: N07B C51

#### Hatásmechanizmus:

A buprenorfin egy parciális opioid agonista/antagonista, amely az agy  $\mu$  (mü) és  $\kappa$  (kappa) receptoraihoz kötődik. Hatása az opioid fenntartó kezelésben annak köszönhető, hogy lassan disszociál a  $\mu$  receptorról, ami hosszabb időtartamon keresztül minimálisra csökkentheti a függőségben szenvedő betegek kábítószer-szükségletét.

Opioid függő személyeken végzett klinikai farmakológiai vizsgálatok során opioid agonista plafoneffektust figyeltek meg.

A naloxon antagonist a  $\mu$  (mü) opioid receptoron. Per os vagy sublingualisan a szokásos dózisban adva opioid megvonási tünetek idején a naloxonnak alig van, vagy egyáltalán nincs farmakológiai hatása a csaknem teljes first pass metabolizmus miatt. Ha azonban intravénásan adják opioid függő



betegeknek, a naloxon jelenléte a Suboxone-ban kifejezett opioid antagonistá hatásokat és opioid megvonást okoz, így megakadályozza az intravénás visszaélést.

#### Klinikai hatásosság:

A Suboxone hatásosságára és biztonságosságára vonatkozó adatok főként egy egyéves klinikai vizsgálatból származnak, amelyben a Suboxone-t, buprenorfin és placebo-t hasonlították össze randomizált módon, kettős-vak elrendezésben 4 héten keresztül, amit a Suboxone 48 hetes biztonságossági vizsgálata követett. Ebben a vizsgálatban 326 heroinfüggő személyt soroltak be véletlenszerűen a napi 16 mg Suboxone-t, 16 mg buprenorfin vagy placebo-tablettákat kapó csoportba. Az aktív készítményt kapó csoportba sorolt betegek a kezelés 1. napján 8 mg buprenorfin, a 2. napon 16 mg (két 8 mg-os tablettát) buprenorfin kaptak. A 3. napon azok a betegek, akik a Suboxone-csoportba kerültek, a kombinációs tablettát kapták tovább. A vizsgálati személyek naponta jelentkeztek ambulánsan (hétfőtől péntekig) a gyógyszeradagolás és a hatásossági értékelés miatt. A hétvégi gyógyszeradagokat hazavitték. Az elsődleges vizsgálati összehasonlításban a buprenorfin és a Suboxone hatásosságát vetették össze külön-külön a placeboval. A nem vizsgálati opioidokra negatív, hetente háromszor vett vizeletminta százalékos aránya statisztikailag nagyobb volt a Suboxone esetében a placebohoz képest ( $p < 0,0001$ ), valamint a buprenorfin esetében a placebohoz képest ( $p < 0,0001$ ).

Egy kettős-vak, kettős-néma (double dummy – a gyógyszerformára nézve is kettős vak), paralelcsoportos vizsgálatban, melynek során a buprenorfin etanolos oldatát hasonlították össze egy tiszta agonista kontrollal, 162 vizsgálati személy kapott véletlen besorolás szerint buprenorfin etanolos oldatot sublingualisan 8 mg/nap dózisban (ez a dózis durván 12 mg/nap Suboxone-nak felel meg) vagy egy aktív kontrollkészítmény két, viszonylag alacsony dózisa közül az egyiket, amelyek közül az egyik elég alacsony volt ahhoz, hogy a placebo alternatívája legyen, egy 3-10 napos indukciós fázis, egy 16 hetes fenntartó fázis és egy 7 hetes detoxikációs fázis során. A buprenorfin fenntartó dózisát a 3. napra érték el, az aktív kontrollkészítmény dózisait ennél fokozatosabban állították be. A kezelés folytatása, valamint a hetente háromszor vett, a nem vizsgálati opioidokra negatív vizeletminták alapján a buprenorfin hatásosabb volt az alacsony dózisu kontrollnál a heroin függők kezelésben tartásában és a kezelés alatti opioid használat csökkentésében. A napi 8 mg buprenorfin hatásossága hasonló volt a közepes dózisu aktív kontrollkészítményéhez, de egyenértékűséget nem mutattak ki.

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

### Buprenorfin

#### *Felszívódás:*

Orális alkalmazást követően a buprenorfin first pass metabolizmuson megy keresztül, amelynek során N-dealkiláció és glükuronid-konjugáció történik a vékonybélben és a májban. A készítmény orális úton történő alkalmazása ezért nem megfelelő.

A plazma-csúcskoncentrációk a nyelvalatti alkalmazás után 90 perccel alakulnak ki. A buprenorfin plazmaszintjei nőttek a Suboxone nyelvalatti dózisával. A buprenorfinnak mind a  $C_{max}$ , mind az AUC-értékei emelkedtek a dózis emelésével (a 4-16 mg-os tartományban), de az emelkedés a dózisaránynál kisebb volt.

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

#### *Megoszlás:*

A buprenorfin felszívódását gyors megoszlási fázis követi (a megoszlási felezési idő 2 és 5 óra között van).

*Metabolizmus és elimináció:*

A buprenorfin metabolizációja során 14-N-dealkiláció, továbbá az anyavegyület és a dealkilált metabolit glükuronid-konjugációja zajlik. A klinikai adatok megerősítik, hogy a CYP3A4 felelős a buprenorfin N-dealkilációjáért. Az N-dealkil-buprenorfin egy  $\mu$  (mű) opioid agonista, amelynek gyenge intrinszik aktivitása van.

A buprenorfin eliminációja bi- vagy tri-exponenciális, az átlagos plazmafelezési ideje 32 óra. A buprenorfin a széklettel eliminálódik a glükuronidkonjugált metabolitok biliaris exkrécióján keresztül (70%), a fennmaradó rész pedig a vizelettel ürül.

Naloxon

*Felszívódás és megoszlás:*

Intravénás adagolást követően a naloxon gyorsan megoszlik (a megoszlási felezési idő ~ 4 perc). Per os adagolást követően a naloxon alig mutatható ki a plazmában, Suboxone nyelvatti adagolását követően a plazma naloxonkoncentrációi alacsonyak, és gyorsan csökkennek.

*Metabolizmus és elimináció:*

A gyógyszerkészítmény a májban, elsősorban glükuronid-konjugációval metabolizálódik, és a vizelettel választódik ki. A naloxon átlagos plazmafelezési ideje 1,2 óra.

Speciális betegcsoportok:

*Idősek:* Idős betegekre vonatkozó farmakokinetikai adatok nem állnak rendelkezésre.

*Vesekárosodás:* A renalis elimináció viszonylag kis szerepet játszik (~ 30%) a Suboxone általános clearance-ében. A vesefunkció alapján a dózis módosítása nem szükséges, de elővigyázatosság ajánlott súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegeknek történő adagolás esetén.

*Májkárosodás:* A májon keresztül történő elimináció viszonylag nagy szerepet játszik (~ 70%) a Suboxone általános clearance-ében, így a buprenorfin hatása megnyúlhat olyan egyéneknél, akiknél károsodott a májon keresztül történő kiválasztás. Enyhe vagy mérsékelt májműködési zavarban szenvedő betegeknél a Suboxone alacsonyabb kezdő dózisaira és óvatos dózisztitrálásra lehet szükség. A Suboxone ellenjavallt súlyos májműködési zavar esetén (lásd 4.3 pont).

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

Állatokban a buprenorfin és naloxon kombinációját akut és ismételt dózistoxicitási (patkányokban legfeljebb 90 nap) vizsgálatokban vizsgálták. Szinergista hatást a toxicitás növekedése vonatkozásában nem figyeltek meg. A nemkívánatos hatások az opioid agonista és/vagy antagonisták szerek ismert farmakológiai hatásán alapultak.

A buprenorfin-hidroklorid és naloxon-hidroklorid (4:1) kombinációja nem volt mutagén egy bakteriális mutációs tesztben (Ames teszt), és nem volt klasztogén egy in vitro citogenetikai tesztben emberi limfocitákon vagy a patkányokon végzett intravénás mikronukleusz tesztben.

Oralisan adagolt buprenorfin-naloxonnal (1:1 arányú kombináció) végzett reprodukciós vizsgálatok azt mutatták, hogy patkányokban embrióelhalás következett be maternalis toxicitás mellett, minden dózis esetében. A legalacsonyabb vizsgált dózis  $\text{mg}/\text{m}^2$ -es számítás alkalmazva, buprenorfinra, illetve naloxonra nézve a maximális humán terápiás dózis 1-szeresének, illetve 5-szörösének felelt meg. Nyulakban fejlődésre kifejtett toxikus hatást nem figyeltek meg maternalisan toxikus dózisok mellett. Ezenkívül, teratogenitást sem figyeltek meg sem patkányokban, sem nyulakban. Peri-postnatalis vizsgálatot nem végeztek Suboxone-nal, azonban a gesztáció és a laktáció idején nagy dózisu

buprenorfin maternalis orális adagolása nehéz elléshez (valószínűleg a buprenorfin szedatív hatásának eredményeképpen), magas neonatalis mortalitáshoz és bizonyos neurológiai funkciók (felületi testhelyzet-korrektív reflex és vészreakció) kifejlődésének kis mértékű késéséhez vezetett újszülött patkányokban.

Élelemmel, 500 ppm vagy magasabb dózisban adagolt Suboxone patkányokban csökkentette a fertilitást, amit a nőstények csökkent fogamzási aránya mutatott. Élelemmel adagolt 100 ppm-es dózis (AUC alapján a becsült expozíció buprenorfinra körülbelül 2,4-szerese a Suboxone 24 mg-os humán adagjának, a naloxon plazmaszintje a kimutatható határ alatt volt patkányokban) nem befolyásolta károsan a nőstények fertilitását.

A Suboxone-nal karcinogenitási vizsgálatokat patkányokon végeztek 7, 30 és 120 mg/kg/nap dózissal, melyek a mg/m<sup>2</sup>-es számítás alapján a napi 16 mg-os humán sublingualis dózis 3-75-szörös becsült expozíciójának felelnek meg. Minden dózisszinten a benignus testicularis interstitialis (Leydig) sejtes adenoma incidenciájának statisztikailag szignifikáns növekedését figyelték meg.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

Laktóz-monohidrát,  
Mannit,  
Kukoricakeményítő,  
Povidone K 30,  
Vízmentes citromsav,  
Nátrium-citrát,  
Magnézium-sztearát,  
Aceszulfám-kálium,  
Természetes citrom és lime aroma.

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

A gyógyszerkészítmény különleges tárolást nem igényel.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

7 tabletta nylon/alumínium/PVC buboréksomagolásban.

28 tabletta nylon/alumínium/PVC buboréksomagolásban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

A szükségtelenné vált gyógyszereket nem szabad a lefolyóba vagy a kommunális csatornarendszerbe juttatni. A betegeket tájékoztatni kell, hogy vigye vissza ezeket a gyógyszertárba, vagy kérdezze meg

a gyógyszerészt a nemzeti szabályozásnak megfelelő megsemmisítésükről. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

**7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

**8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/06/359/003  
EU/1/06/359/004

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/  
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

2006. szeptember 26.

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A készítményről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján <http://www.emea.europa.eu/> található.