

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Suboxone 2 mg/0,5 mg keelealused tabletid  
Suboxone 8 mg/2 mg keelealused tabletid  
Suboxone 16 mg/4 mg keelealused tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

### Suboxone 2 mg/0,5 mg keelealused tabletid

Üks keelealune tablett sisaldab 2 mg buprenorfiini (vesinikkloriidina) ja 0,5 mg naloksooni (vesinikkloriidihüdraadina).

### Taedaolevat toimet omavad abiained

Üks keelealune tablett sisaldab 42 mg laktoosi (monohüdraadina).  
Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### Suboxone 8 mg/2 mg keelealused tabletid

Üks keelealune tablett sisaldab 8 mg buprenorfiini (vesinikkloriidina) ja 2 mg naloksooni (vesinikkloriidihüdraadina).

### Taedaolevat toimet omavad abiained

Üks keelealune tablett sisaldab 168 mg laktoosi (monohüdraadina).  
Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### Suboxone 16 mg/4 mg keelealused tabletid

Üks ravimkile sisaldab 16 mg buprenorfiini (vesinikkloriidina) ja 4 mg naloksooni (vesinikkloriidihüdraadina).

### Taedaolevat toimet omavad abiained

Üks keelealune tablett sisaldab 156,64 mg laktoosi (monohüdraadina).  
Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Keelealune tablett.

### Suboxone 2 mg/0,5 mg keelealused tabletid

Valged kuusnurksed kaksikkumerad 6,5 mm suurused tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „N2“.

### Suboxone 8 mg/2 mg keelealused tabletid

Valged kuusnurksed kaksikkumerad 11 mm suurused tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „N8“.

### Suboxone 16 mg/4 mg keelealused tabletid

Valged kuusnurksed kaksikkumerad 10,5 mm suurused tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „N16“.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Opioidisõltuvuse asendusravi meditsiinilise, sotsiaalse ja psühholoogilise ravi raames. Naloksoon on lisatud intravenoosse väärkasutuse takistamiseks. Suboxone on näidustatud täiskasvanutele ja üle 15-aastastele noorukitele, kes on andnud nõusoleku sõltuvuse raviks.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab toimuma opiaadisõltuvuse ravikogemust omava arsti järelevalve all.

### *Enne induksiooni kasutatavad ettevaatusabinõud*

Enne ravi alustamist tuleb määrata opioidisõltuvuse tüüp (st lühi- või pikatoimelise opioidi sõltuvus), aeg viimasest opioidi kasutamisest ja opioidisõltuvuse raskusaste. Et vältida ärajätunähtude vallandumist, on soovitatav alustada ravi buprenorfiini/naloksooniga või monoterapiat buprenorfiiniga ainult selgete ärajätunähtude esinemise korral (nt opioidi kliiniliste ärajätunähtude kehtestatud skaalal (*Clinical Opioid Withdrawal Scale, COWS*) saadud tulemus, mis tähistab kergeid kuni mõõdukaid ärajätunähte).

- o Heroiini- või lühitoimeliste opioidide sõltuvusega patsientidele tuleb buprenorfiini/naloksooni esimene annus manustada ärajätunähtude tekkimisel, kuid mitte vähem kui 6 tundi pärast patsiendi viimase metadooni annuse manustamist.
- o Metadooni saavatel patsientidel tuleb enne buprenorfiini/naloksooniga ravi alustamist metadooni annust vähendada maksimaalselt 30 mg-ni ööpäevas. Buprenorfiini/naloksooniga ravimise alustamisel tuleb arvesse võtta metadooni pikka poolväärtusaega. Buprenorfiini/naloksooni esimene annus tuleb manustada ärajätunähtude tekkimisel, kuid mitte vähem kui 24 tundi pärast patsiendi viimase metadooni annuse manustamist. Metadoonist sõltuvatel patsientidel võib buprenorfiini manustamine vallandada ärajätunähud.

### Annustamine

#### *Ravi alustamine (induksioon)*

Soovitatav algannus täiskasvanutele ja üle 15 aasta vanustele noorukitele on 4 mg/1 mg ja seda võib 1. päeval korrata kuni maksimaalse annuseni 12 mg/3 mg, et vähendada liigseid ärajätusümptomeid ja hoida patsienti ravil.

Ravi alustamisel on soovitatav annustamist iga päev kontrollida veendumaks, et annus on õigesti keele alla asetatud, ning jälgida patsiendi ravivastust, mis aitab kliiniliselt efektiivset annust tiitrida.

#### *Annuse stabiliseerimine ja säilitusravi*

Pärast ravi alustamist 1. päeval tuleb patsient tiitrimise teel kiiresti stabiliseerida piisava säilitusannusega, et saavutada annus, mis hoiab patsienti ravil ja supresseerib opioidi ärajätunähte, lähtudes patsiendi kliinilise ja psühholoogilise seisundi uuesti hindamisest. Buprenorfiini maksimaalne ühekordne ööpäevane annus ei tohi ületada 24 mg.

Säilitusravi ajal võib osutada vajalikuks patsiendi olenevalt patsiendi vajaduste muutumisest perioodiliselt uuesti stabiliseerida uue säilitusannusega.

#### *Annustamine harvem, kui üks kord ööpäevas*

Kui on saavutatud rahuldav stabilisatsiooniperiood, võib Suboxone'i manustamise sagedust vähendada nii, et ülepäeviti manustatakse kahekordne individuaalselt tiitritud ööpäevane annus. Näiteks kui patsient on stabiilne ja manustab buprenorfiini 8 mg/2 mg ööpäevas, võib selle asemel manustada ülepäeviti 16 mg/4 mg buprenorfiini ja vahepealsetel päevadel ravimit mitte võtta. Mõnel patsiendil võib Suboxone'i annustamist rahuldava stabiliseerumise järel vähendada 3 korrani nädalas (näiteks esmaspäeval, kolmapäeval ja reedel). Esmaspäeval ja kolmapäeval manustatav annus peab olema kahekordne individuaalselt tiitritud ööpäevane annus ja reedel kolmekordne individuaalselt tiitritud ööpäevane annus, kusjuures vahepealsetel päevadel ravimit ei manustata. Kuid ööpäevane annus ei tohi ületada 24 mg. Patsientidele, kes vajavad tiitritud annust > 8 mg ööpäevas, ei pruugi see raviskeem sobida.

#### *Ravi lõpetamine*

Pärast rahuldava stabilisatsiooniperioodi saavutamist võib patsiendi nõusolekul annust järk-järgult vähendada väiksema säilitusannuseni ning mõnel soodsal juhul ka ravi lõpetada. Keelealuse tableti 2 mg/0,5 mg ja 8 mg/2 mg annuste olemasolu võimaldab annust vähendada. Väiksemat buprenorfiini annust vajavate patsientide puhul võib kasutada buprenorfiini 0,4 mg keelealust tabletti. Pärast ravi lõpetamist tuleb patsiente sõltuvuse taastekke ohu tõttu jälgida.

### *Buprenorfiini ja buprenorfiini/naloksooni vahelised üleminekud*

Keelealusel manustamisel on buprenorfiini/naloksooni ja buprenorfiini kliiniline toime sarnane ning neid võib vahetada; kuid ravi määraja ja patsient peavad enne buprenorfiini/naloksooni ja buprenorfiini vahelist vahetamist muudatuses kokku leppima ja patsienti tuleb jälgida annuse kohandamise vajaduse suhtes.

### *Keelealuse tableti ja ravimkile vahelised üleminekud (kui see on kohane)*

Suboxone keelealuste tablettide ja Suboxone ravimkile vahelist vahetust peavad patsiendid alustama sama annusega, kui oli varem manustatud ravimil. Kuid ravimpreparaadi vahetamisel võib osutada vajalikuks annust kohandada. Suboxone ravimkile potentsiaalselt suurema suhtelise biosaadavuse tõttu võrreldes Suboxone keelealuste tablettidega tuleb keelealustelt tablettidelt ravimkilele üleminevaid patsiente jälgida üleannustamise suhtes. Ravimkilelt keelealustele tablettidele üleminevaid patsiente tuleb jälgida ärajätunähtude või alaannustamise teiste nähtude suhtes. Kliinilistes uuringutes ei olnud Suboxone ravimkile farmakokineetika ühtlaselt sarnane Suboxone keelealuste tablettide, samuti ravimikombinatsioonide vastava tugevusega annuste farmakokineetikaga (vt lõik 5.2). Suboxone ravimkile ja Suboxone keelealuste tablettide vahelisel üleminekul tuleb patsienti jälgida annuse kohandamise vajaduse suhtes. Eri ravimvormide kombineerimine või vaheldumisi ravimkile ja keelealuse tableti kasutamine ei ole soovitatav.

## Eriühmad

### *Eakad*

Buprenorfiini/naloksooni ohutus ja efektiivsus üle 65 aasta vanustel eakatel patsientidel ei ole tõestatud. Annustamissoovitusi ei saa anda.

### *Maksakahjustus*

Kuna maksakahjustusega patsientidel võib olla buprenorfiini/naloksooni farmakokineetika muutunud, on kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel soovitatav kasutada väiksemaid algannuseid ja hoolikat annuse tiitrimist. Buprenorfiin/naloksoon on vastunäidustatud raske maksakahjustusega patsientidele (vt lõigud 4.3 ja 5.2).

### *Neerukahjustus*

Buprenorfiini/naloksooni annuse muutmise neerukahjustusega patsientidel ei ole vajalik. Raske neerukahjustusega patsientidele (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) annuse määramisel tuleb olla ettevaatlik (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

### *Lapsed*

Buprenorfiini/naloksooni ohutus ja efektiivsus alla 15 aasta vanustel lastel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

## Manustamisviis

Arstid peavad patsiente hoiatama, et selle ravimpreparaadi ainus efektiivne ja turvaline manustamisviis on tableti keele alla asetamine (vt lõik 4.4). Tablett tuleb panna keele alla ja hoida seda seal täieliku lahustumiseni. Patsient ei tohi süüa ega juua enne, kui tablett on täielikult lahustunud.

Annus võib koosneda Suboxone'i mitmest eri tugevusega tablettist, mida võib manustada samaaegselt või kahes osas; teine osa tuleb võtta kohe pärast esimese osa lahustumist.

## **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Raske hingamispuudulikkus.

Raske maksakahjustus.

Äge alkoholism või *delirium tremens*.

Opioidiantagonistide (naltreksoon, nalmefeen) samaaegne manustamine alkoholi- või opioidisõltuvuse raviks.

#### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

##### Väärkasutamine, kuritarvitamine ja kõrvalettoimetamine

Buprenorfiini võidakse väärkasutada või kuritarvitada samamoodi kui teisi legaalseid või illegaalseid opioide. Väärkasutamise ja kuritarvitamise ohtudeks on muu hulgas üleannustamine, vere kaudu edasi kanduvate viirus- või paiksete ja süsteemsete infektsioonide levik, respiratoorne depressioon ja maksakahjustus. Kui õige patsiendi asemel kasutab buprenorfiini mõni teine isik, võib selle tagajärjel lisanduda uusi ravimisõltlasi, kellele buprenorfiin on esmaseks kuritarvitatavaks ravimiks. See võib juhtuda, kui patsient jagab ravimit illegaalseks kasutamiseks või kui ravimpreparaat ei ole varguse vastu kaitstud.

Suboptimaalne ravi buprenorfiini/naloksooniga võib ajendada patsienti ravimit väärkasutama, mille tulemuseks on üleannustamine või ravi poolelühäämine. Patsient, kes saab liiga väikeses annuses buprenorfiini/naloksooni, leevendab ise jätkuvalt kontrollimatuid ärajätunähte, manustades opioide, alkoholi või teisi uinutava-hüpnootilise toimega aineid, nagu bensodiasepiinid.

Väärkasutuse, kuritarvitamise ja kõrvalettoimetamise ohu minimeerimiseks peavad arstid buprenorfiini määramisel ja jagamisel vastavaid ettevaatusabinõusid rakendama, nt vältima ravi varases järgus mitme lisaannuse korraga väljakirjutamist ning kutsuma patsienti järelkontrolli visiitidele, jälgides patsienti kliiniliselt vastavalt vajadusele.

Suboxone'is on kombineeritud buprenorfiin ja naloksoon, et vältida buprenorfiini väärkasutamist ja kuritarvitamist. Suboxone'i intravenoosne või intranasaalne väärkasutamine on eeldatavalt vähem tõenäoline kui üksnes buprenorfiini väärkasutamine, kuna selles ravimis sisalduv naloksoon võib heroini-, metadooni- või muude opioidagonistide sõltlastel ärajätunähud vallandada.

##### Uneaegne hingamishäire

Opioidid võivad põhjustada unaegseid hingamishäireid, sealhulgas tsentraalset uneapnoe ja unaegset hüpokeemiat. Opioidid suurendavad tsentraalse uneapnoe riski annusest sõltuvalt. Patsientidel, kellel esineb tsentraalne uneapnoe, tuleb kaaluda opioidide koguanuse vähendamist.

##### Respiratoorne depressioon

Teatatud on mitmest surmaga lõppenud respiratoorse depressiooni juhtumist, mis esinesid peamiselt buprenorfiini kasutamisel koos bensodiasepiinidega (vt lõik 4.5) või kui buprenorfiini ei kasutatud vastavalt ettekirjutusele. Surmjuhtumeid on esinenud ka seoses buprenorfiini manustamisega koos teiste depressantidega, nagu alkohol või teised opioidid. Buprenorfiini manustamisel opioiditalumatusega, mitteopioidisõltuvuses isikutele võib põhjustada surmaga lõppeva respiratoorse depressiooni tekkimist.

Selle ravimpreparaadi kasutamisel astmat põdevatel või hingamispuudulikkusega [nt krooniline obstruktiivne kopsuhaigus, pulmokardiaalne puudulikkus, vähenenud kopsumaht, hüpoksia, hüperkapnia, varem ilmnenu respiratoorne depressioon või küfoskolioos (potentsiaalselt hingeldust põhjustav selgroo kõverus)] patsientidel tuleb olla ettevaatlik.

Buprenorfiini/naloksooni tahtmatu või tahtlik allaneelamine laste ja ravimist mittesõltuvate isikute poolt võib põhjustada rasket, potentsiaalselt surmaga lõppevat respiratoorset depressiooni. Patsiente tuleb hoiatada, et nad hoiaksid blistrit ohutus kohas, ei avaks kunagi blistrit enne ravimi kasutamist varem, hoiaksid seda lastele ja teistele pereliikmetele kättesaamatus kohas ning ei võtaks kunagi ravimit laste nähes. Juhuslikul allaneelamisel või allaneelamise kahtlusel tuleb viivitamata ühendust võtta erakorralise meditsiini osakonnaga.

##### Kesknärvisüsteemi depressioon

Buprenorfiin/naloksoon võib põhjustada uimasust, eriti kasutamisel koos alkoholi või kesknärvisüsteemi depressantidega (nt bensodiasepiinid, trankvilisaatorid, sedatiivsed ained või uinutid) (vt lõigud 4.5 ja 4.7).

### Sedatiivsete ravimite, nagu bensodiasepiinid või neile sarnased ravimid, samaaegse kasutamisega seotud risk

Buprenorfiini/naloksooni ja sedatiivsete ravimite, nagu bensodiasepiinid või neile sarnased ravimid, samaaegne kasutamine võib põhjustada sedatsiooni, respiratoorset depressiooni, koomat ja surmajuhtumeid. Nende riskide tõttu võib neid sedatiivseid ravimeid samaaegselt määrata ainult patsientidele, kellel ei ole alternatiivseid ravivõimalusi võimalik kasutada. Kui otsustatakse määrata buprenorfiini/naloksooni samaaegselt sedatiivsete ravimitega, tuleb kasutada sedatiivseid ravimeid väikseimas efektiivses annuses ja ravi peab olema võimalikult lühiajaline. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida respiratoorse depressiooni ja sedatsiooni tunnuste ja sümptomite suhtes. Ka patsiente ja nende hooldajaid on tungivalt soovitatav teavitada, et nad oleksid neist sümptomitest teadlikud (vt lõik 4.5).

### Serotoniinisündroom

Suboxone ja muude serotonergiliste ainete, nt MAO inhibiitorite, selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitorite, serotoniini-norepinefriini tagasihaarde inhibiitorite või tritsükliliste antidepressantide samaaegne manustamine võib põhjustada serotoniinisündroomi, mis on potentsiaalselt eluohtlik seisund (vt lõik 4.5).

Kui ravi muude serotonergiliste ainetega on kliiniliselt põhjendatud, on soovitatav patsienti hoolikalt jälgida, eelkõige ravi alguses ja annuse suurendamisel.

Serotoniinisündroomi sümptomid võivad olla vaimse seisundi muutused, autonoomne ebastabiilsus, neuromuskulaarsed häired ja/või seedetrakti sümptomid.

Serotoniinisündroomi kahtluse korral tuleb olenevalt sümptomite raskusest kaalutleda annuse vähendamist või ravi lõpetamist.

### Sõltuvus

Buprenorfiin on  $\mu$ -opiaatretseptori (müü-opiaatretseptor) osaline agonist ja selle korduv manustamine põhjustab opioidisõltuvuse sarnast sõltuvusseisundit. Nii loomkatsed kui ka kliinilised kogemused on näidanud, et buprenorfiin võib põhjustada sõltuvust, kuid oluliselt väiksemal määral kui täisagonist, nt morfiin.

Ravi järsk katkestamine ei ole soovitatav, kuna selle tagajärjel võib tekkida ärajätusündroom, mis võib avalduda hiljem.

### Hepatiit ja maksakahjustuse juhud

Opioidisõltlastel on nii kliinilistes uuringutes kui ka turuletulekujärgsetes kõrvaltoimete teatistes kirjeldatud ägeda maksakahjustuse juhtusid. Kahjustuse vormid varieeruvad mööduvast asümptomaatilisest maksa transaminaaside aktiivsuse suurenemisest kuni maksapuudulikkuse, maksanekroosi, hepatorenaalse sündroomi, hepaatilise entsefalopaatia ja surmani. Paljudel juhtudel võivad nii põhjustavate kui ka soodustavate teguritena esineda juba varem ilmnunud mitokondrite kahjustus (geneetiline haigus, maksaensüümide aktiivsuse muutused, B- või C-hepatiidi viiruse infektsioon, alkoholi kuritarvitamine, anoreksia, teise potentsiaalselt hepatotoksilise ravimi samaaegne manustamine) ja narkootikumi jätkuv süstimine. Neid tegureid tuleb buprenorfiini/naloksooni määramisel ja ravi ajal arvestada. Maksakahjustuse kahtluse korral tuleb teha põhjalikum bioloogiline ja etioloogiline hindamine. Olenevalt hindamise tulemustest võib olla vajalik ravimpreparaadi manustamise ettevaatlik katkestamine, et vältida ärajätunähtude teket ja illegaalsete ravimite uuesti kasutama hakkamist. Ravi jätkamisel tuleb maksafunktsiooni hoolikalt jälgida.

### Opioidi ärajätusündroomi vallandumine

Buprenorfiini/naloksooniga ravi alustades peab arst olema teadlik buprenorfiini osalisest agonistlikust profiilist ning et ravi võib opioidisõltuvusega patsientidel ärajätunähtud vallandada. Seda eriti juhul, kui ravimit manustatakse vähem kui 6 tundi pärast viimast heroini või mõne teise lühitoimelise opioidi manustamist või vähem kui 24 tundi pärast viimase metadooniannuse manustamist. Patsiente tuleb buprenorfiinilt või metadoonilt buprenorfiinile/naloksoonile ülemineku perioodil hoolikalt jälgida, kuna on teatatud ärajätunähtude esinemisest. Vältimaks ärajätunähtude vallandumist, on soovitatav alustada ravi buprenorfiini/naloksooniga selgete ärajätunähtude esinemise korral (vt lõik 4.2).

Ärajätunähtude teke võib olla seotud ka suboptimaalse annuse kasutamisega.

### Maksakahjustus

Maksakahjustuse mõju buprenorfiini ja naloksooni farmakokineetikale hinnati turuletulekujärgses uuringus. Buprenorfiin ja naloksoon metaboliseeruvad mõlemad ulatuslikult maksas ja leiti, et mõõduka ja raske maksakahjustusega patsientidel on nii buprenorfiini kui ka naloksooni plasmakontsentratsioon suurem kui tervetel uuringus osalejatel. Patsiente tuleb jälgida naloksooni ja/või buprenorfiini suurenenud kontsentratsioonist põhjustatud opioidi ärajätunähtude vallandumise, toksilisuse või üleannustamise nähtude ja sümptomite suhtes.

Enne ravi alustamist on soovitatav teha raviaeelsed maksafunktsiooni analüüsid ja dokumenteerida seisund viirushepatiidi suhtes. Viirushepatiidi suhtes positiivsetel patsientidel, kes kasutavad ka teisi ravimeid (vt lõik 4.5) ja/või kellel esineb maksafunktsiooni häire, on suurem maksakahjustuse tekke oht. Soovitatav on maksafunktsiooni regulaarselt jälgida (vt lõik 4.4).

Buprenorfiini/naloksooni tuleb mõõduka maksakahjustusega patsientidel kasutada ettevaatlikult (vt lõigud 4.3 ja 5.2). Raske maksapuudulikkusega patsientidele on buprenorfiini/naloksooni kasutamine vastunäidustatud.

### Neerukahjustus

Renaalne eliminatsioon võib olla pikenenud, kuna 30% manustatud annusest eritub neerude kaudu. Neerupuudulikkusega patsientidel buprenorfiini metaboliidid akumuleeruvad. Raske neerukahjustusega patsientidele (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) annuse määramisel tuleb olla ettevaatlik (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

### CYP3A4 inhibiitorid

Ensüümi CYP3A4 inhibeerivad ravimid võivad buprenorfiini kontsentratsiooni suurendada. Vajalik võib olla buprenorfiini/naloksooni annuse vähendamine. Patsientide puhul, keda juba ravitakse ensüümi CYP3A4 inhibiitoritega, tuleb buprenorfiini/naloksooni annust ettevaatlikult tiitrida, kuna neile võib piisata väiksemast annusest (vt lõik 4.5).

### Ravimirühma toimed

Opioidid võivad põhjustada ambulatoorsetel patsientidel ortostaatilist hüpotensiooni.

Opioidid võivad tõsta liikvori rõhku, mis võib omakorda põhjustada krambihooget, seega tuleb olla ettevaatlik, kui opioide kasutatakse patsientidel, kellel esineb peavigastus, intrakraniaalne kahjustus või muud liikvori rõhku tõstvad asjaolud või kellel on anamneesis krambihood.

Ettevaatlikult tuleb kasutada opioide patsientidel, kellel on hüpotensioon, eesnäärme hüpertroofia või kusiti stenoos.

Opioidi tekitatud miaoos, muutused teadvusetasemes või muutused haiguse sümptomiks oleva valu tajumisel võivad segada patsiendi seisundi hindamist või varjata kaasuva haiguse diagnoosi või kliinilist kulgu.

Ettevaatlikult tuleb kasutada opioide patsientidel, kellel on müksödeem, hüpotüreooos või neerupealise koore puudulikkus (nt Addisoni tõbi).

On tõestatud, et opioidid tõstavad ühissapijuhasisest rõhku, ja neid tuleb kasutada ettevaatlikult patsientidel, kellel on sapiteede funktsiooni häire.

Ettevaatlik tuleb olla opioidide manustamisel eakatele ja nõrgenenud patsientidele.

Monoamiini oksüdaasi inhibiitorite (MAOI) samaaegne kasutamine võib opioidide toimet suurendada, nagu näitab kogemus morfiiniga (vt lõik 4.5).

### Abiained

Ravim sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) ühes tablettis, see tähendab, on põhimõtteliselt naatriumivaba.

### Lapsed

#### Kasutamine noorukitel (vanuses 15...< 18)

Kuna noorukite (vanuses 15...< 18) kohta ei ole piisavalt andmeid, tuleb sellesse vanuserühma kuuluvaid patsiente ravi ajal hoolikamalt jälgida.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Buprenorfiini/naloksooni ei tohi võtta koos:

- alkohoolsete jookide või alkoholi sisaldavate ravimitega, sest alkohol suurendab buprenorfiini sedatiivset toimet (vt lõik 4.7).

Suboxone'i võtmisel tuleb olla ettevaatlik, kui seda manustatakse koos järgmiste ainetega:

- Sedatiivsed ained, nagu bensodiasepiinid või neile sarnased ravimid. Opioidide samaaegne kasutamine sedatiivsete ravimitega, nagu bensodiasepiinid või neile sarnased ravimid, suurendab sedatsiooni, respiratoorse depressiooni, kooma ja surmajuhtumite riski kesknärvisüsteemi depressantide aditiivse toime tõttu. Samaaegselt kasutatavate sedatiivsete ravimite annust ja kasutamise kestust tuleb piirata (vt lõik 4.4). Patsiente tuleb hoiatada, et selle ravimi võtmise ajal on äärmiselt ohtlik endale retseptita muretsetud bensodiasepiine manustada ning et bensodiasepiine tohib ravimpreparaadiga samaaegselt kasutada vaid arsti suuniste kohaselt (vt lõik 4.4).
- Teised kesknärvisüsteemi depressandid, teised opioidide derivaadid (nt metadoon, analgeetikumid ja kõhavaigistid), teatud antidepressandid, sedatiivsed H1-retseptori antagonistid, barbituraadid, anksiolüütikumid, mis ei kuulu bensodiasepiinide hulka, neuroleptikumid, klonidiin ja teised sarnased ained: need kombinatsioonid suurendavad kesknärvisüsteemi depressiooni. Tähelepanuvõime languse tõttu võib autojuhtimine ja masinate käsitsemine ohtlikuks osutada.
- Ühtlasi võib piisava analgeesia saavutamine olla raskendatud, kui buprenorfiini/naloksooni saavatele patsientidele manustada täisopioidadagonisti. Seega kaasneb täisagonisti kasutamisega üleannustamise oht, eriti, kui püütakse buprenorfiini osalise agonisti toimet ületada või kui buprenorfiini plasmasisaldus langeb.
- Serotonergilised ravimid, nt MAO inhibiitorid, selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid, serotoniini-norepinefriini tagasihaarde inhibiitorid või tritsüklilised antidepressandid, sest see suurendab serotoniinisündroomi riski, mis on potentsiaalselt eluohtlik seisund (vt lõik 4.4).
- Naltreksoon ja nalmefeen on buprenorfiini farmakoloogilist toimet potentsiaalselt blokeerivad opioidantagonistid. Samaaegne manustamine ravi ajal buprenorfiini/naloksooniga on vastunäidustatud potentsiaalselt ohtliku koostoime tõttu, mis võib põhjustada äkilist pikaajaliste ja intensiivsete opioidi ärajätunähtude tekkimist (vt lõik 4.3).
- CYP3A4 inhibiitorid: buprenorfiini ja ketokonasooli (CYP3A4 tugev inhibiitor) koostoimete uuringu tulemused näitasid buprenorfiini ja vähemal määral norbuprenorfiini  $C_{max}$ -i ja AUC (kontsentratsioonikõvera alune pindala) suurenemist (buprenorfiini puhul vastavalt ligikaudu 50% ja 70%). Suboxone'i manustavaid patsiente tuleb hoolikalt jälgida ja arvestada, et CYP3A4 tugevate inhibiitoritega (näiteks proteaasi inhibiitorid, nagu ritonaviir, nelfinaviir või indinaviir,



või asoolide rühma kuuluvad antimükootikumid, nagu ketokonasool ja itrakonasool, makroliidantibiootikumid) kombineerimisel võib vajalikuks osutuda annuse vähendamine.

- CYP3A4 indutseerijad: CYP3A4 indutseerijate kasutamine koos buprenorfiiniga võib vähendada buprenorfiini plasmakontsentratsiooni, mis võib põhjustada opioidisõltuvuse ravimist optimaalsest madalama annuse buprenorfiiniga. Buprenorfiini/naloksooni saavaid patsiente on soovitatav hoolikalt jälgida, kui samal ajal kasutatakse ka indutseerijaid (nt fenobarbitaal, karbamasepiin, fenütoin, rifampitsiin). Vajaduse korral tuleb buprenorfiini või CYP3A4 indutseerija annust vastavalt kohandada.
- Monoamiini oksüdaasi inhibiitorite (MAOI) samaaegne kasutamine võib opioidide toimet suurendada, nagu näitavad kogemused morfiiniga.

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### Rasedus

Buprenorfiini/naloksooni kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik oht inimestele ei ole teada.

Raseduse lõpu poole võib buprenorfiin põhjustada vastsündinul respiratoorset depressiooni, isegi kui ravimit manustati lühikest aega. Buprenorfiini pikaajaline manustamine viimase kolme raseduskuu jooksul võib vastsündinul põhjustada ärajätunähte (nt hüpertoonia, neonataalne treemor, neonataalne agiteeritus, müokloonus või krampid). Tavaliselt tekib sündroom paar tundi kuni paar päeva pärast sündi.

Buprenorfiini pika poolväärtusaja tõttu tuleb raseduse lõpul kaaluda mitme päeva jooksul neonataalse jälgimise rakendamist, et vältida vastsündinul respiratoorse depressiooni või ärajätunähtude esinemist.

Arst peab ka hindama buprenorfiini/naloksooni rasedusaegset kasutamist. Buprenorfiini/naloksooni võib raseduse ajal kasutada ainult juhul, kui raviga kaasnev võimalik kasu ületab potentsiaalset riski lootel.

##### Imetamine

Ei ole teada, kas naloksoon eritub rinnapiima. Buprenorfiin ja selle metaboliidid erituvad rinnapiima. On täheldatud, et buprenorfiin pärsib rottidel laktatsiooni. Seetõttu tuleb rinnaga toitmine lõpetada ravi ajal Suboxone'iga.

##### Fertiilsus

Loomkatsed on näidanud, et suurte annuste korral väheneb emaslooma viljakus (kontsentratsioonikõvera aluse pindala põhjal on süsteemne ekspositsioon > 2,4 korda ekspositsioonist inimesel buprenorfiini maksimaalse soovitatava annuse (24 mg) korral; vt lõik 5.3).

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Buprenorfiinil/naloksoonil on manustatuna opioidisõltuvusega patsientidele kerge kuni mõõdukas toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Ravimpreparaat võib põhjustada uimasust, pearinglust või mõtlemishäireid, seda eriti ravi induktsiooni ja annuse kohandamise ajal. Kui ravimit manustada koos alkoholi või kesknärvisüsteemi depressantidega, on selle toime tõenäoliselt tugevam (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Patsiente tuleb hoiatada autojuhtimise või ohtlike masinatega töötamise eest, kui buprenorfiin/naloksoon peaks mõjutama nende võimet nimetatud tegevusi sooritada.

## 4.8 Kõrvaltoimed

### Ohutusprofiili kokkuvõte

Kesksetes kliinilistes uuringutes olid kõige sagedamad raviga seotud kõrvaltoimed kõhukinnisus ja tavalised ravimi ärajätunähud (s.t unetus, peavalu, iiveldus, hüperhidroos ja valu). Mõningaid krambihoo, oksendamise, kõhulahtisuse ja kõrgenenud maksafunktsiooni näitudega kulgenud juhte peeti tõsisteks.

### Kõrvaltoimete tabel

Tabelis 1 on esitatud kokkuvõte kesksetes kliinilistes uuringutes osalenud 472 patsiendist 342-l (72,5%) ja turuletulekujärgse järelevalve käigus esinenud kõrvaltoimed.

Alltoodud võimalike kõrvaltoimete esinemissagedused on liigitatud järgmiselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

**Tabel 1. Raviga seotud kõrvaltoimete esinemissagedus buprenorfiini/naloksooni kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgse järelevalve käigus**

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Väga sage</b>	<b>Sage</b>	<b>Aeg-ajalt</b>	<b>Teadmata</b>
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>		gripp infektsioon farüingiit riniit	kuseteede infektsioon tupeinfektsioon	
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>			aneemia leukotsütoos leukopeenia lümfadenopaatia trombotsütopeenia	
<i>Immuunsüsteemi häired</i>			ülitundlikkus	anafülaktiline šokk
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>			söögiisu langus hüperglükeemia hüperlipideemia hüpoglükeemia	
<i>Psühhiaatrilised häired</i>	unetus	ärevus depressioon libiido langus närvilisus ebanormaalne mõtlemine	ebatavalised unenäod agiteeritus apaatia depersonalisatsioon ravimisõltuvus eufooria vaenulikkus	hallutsinatsioonid
<i>Närvisüsteemi häired</i>	peavalu	migreen pearinglus hüpertoonia paresteesia unisus	amneesia hüperkineesia krambihood kõnehäired treemor	hepaatiline entsefalopaatia minestus
<i>Silma kahjustused</i>		amblüopia lakrimatsioonihäired	konjunktiviit mioos	
<i>Kõrva ja labürindi kahjustused</i>				vertiigo

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Väga sage</b>	<b>Sage</b>	<b>Aeg-ajalt</b>	<b>Teadmata</b>
<i>Südame häired</i>			stenokardia bradükardia südamelihase infarkt südamepekslemine tahhükardia	
<i>Vaskulaarsed häired</i>		hüpertensioon vasodilatatsioon	hüpotensioon	ortostaatiline hüpotensioon
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>		köha	astma düspnoe, haigutamine	bronhospasm respiratoorne depressioon
<i>Seedetrakti häired</i>	kõhukinnisus, iiveldus	kõhuvalu kõhulahtisus düspepsia kõhupuhitus oksendamine	suuhaavandid keele värvuse muutus	
<i>Maksa- ja sapiteede häired</i>				hepatiit äge hepatiit ikterus maksanekroos hepatorenaalne sündroom
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	hüperhidroos	sügelus lööve nõgestõbi	akne alopeetsia eksfoliatiivne dermatiit nahakuivus nahamass	angioödeem
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</i>		seljavalu artralgia lihasspasmid müalgia	artriit	
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>		uriini kõrvalekalded	albuminuuria düsuuria hematuuria neerukivid uriinipeetus	
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>		erektsioonihäire	amenorröa ejakulatsioonihäire menorraagia metrorraagia	
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	ravimi ärajätusündroom	asteenia valu rindkeres külmavärinad palavik halb enesetunne valu perifeerne turse	hüpotermia,	vastsündinu ravimi ärajätusündroom
<i>Uuringud</i>		kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsid kaalulangus	kreatiniinisalduse suurenemine veres	transaminaaside aktiivsuse suurenemine

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Väga sage</b>	<b>Sage</b>	<b>Aeg-ajalt</b>	<b>Teadmata</b>
<i>Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused</i>		vigastus	kuumarabandus	

#### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Ravimi intravenoosse väärkasutuse korral, mil mõningate kõrvaltoimete esinemine on pigem seotud väärkasutuse kui ravimi endaga, on esinenud paikseid reaktsioone, mis on vahel septilised (abstsess, tselluliit), ja potentsiaalselt tõsist ägedat hepatiiti ning muid ägedaid infektsioone, nagu kopsupõletik, endokardiit (vt lõik 4.4).

Ravimisõltuvusega patsientidel võib buprenorfiini esmane manustamine põhjustada samasuguse ravimi ärajätusündroomi kui naloksooni puhul (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigest võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

### Sümptomid

Üleannustamise korral on põhiliseks sekkumist vajavaks sümptomiks kesknärvisüsteemi depressiooni tagajärjel tekkiv respiratoorne depressioon, kuna see võib viia hingamise seiskumiseni ja põhjustada patsiendi surma. Üleannustamise tundemärkide hulka võivad kuuluda ka unisus, amblüopia, mioos, hüpotensioon, iiveldus, oksendamine ja/või kõnehäired.

### Ravi

Kasutusele tuleb võtta üldised toetavad abimeetmed, sh jälgida hoolikalt patsiendi hingamise ja südame seisundit. Rakendada tuleb respiratoorse depressiooni sümptomaatilist ravi ja standardseid intensiivravi võtteid. Tuleb veenduda, et hingamisteed on vabad, ja kasutada abistavat või kontrollitud ventilatsiooni. Patsient tuleb viia osakonda, kus on olemas kõik elustamiseks vajalikud vahendid.

Kui patsient oksendab, tuleb vältida oksemasside aspiratsiooni hingamisteedesse.

Soovitav on kasutada opioidi antagonistide (s.t naloksooni), kuigi naloksooni toime buprenorfiini põhjustatud hingamisega seotud sümptomite taandamisele võib olla üsna tagasihoidlik võrreldes selle toimega opioidi täisagonistidele.

Naloksooni kasutamisel tuleb üleannustamisest tingitud toimete kõrvaldamiseks vajaliku ravi ja meditsiinilise jälgimise kestuse määramisel arvestada buprenorfiini pika toimeajaga. Naloksooni kliirens toimub buprenorfiiniga võrreldes kiiremini, võimaldades eelnevalt kontrolli alla saadud buprenorfiini üleannustamise sümptomite taasteket, nii et vajalik võib olla infusiooni jätkamine. Kui infusioon ei ole võimalik, võib vajalik olla naloksooni korduv annustamine. Jätkuva intravenoosse infusiooni kiirused tuleb tiitrida vastavalt patsiendi ravivastusele.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: teised närvisüsteemi toimivad ained, sõltuvushäirete raviks kasutatavad ained, ATC-kood: N07BC51.

### Toimemehhanism

Buprenorfiin on opioidi osaline agonist/antagonist, mis seondub ajus  $\mu$ - ja  $\kappa$ - (kapa) opioidretseptoritega. Ravimi toime opioidisõltuvuse ravis põhineb selle aeglaselt pöörduvatel omadustel  $\mu$ -retseptorite suhtes, mis pikema aja jooksul võib vähendada sõltuvuses patsiendi vajadust ravimi järele.

Opioidisõltlastel tehtud kliinilise farmakoloogia uuringutes täheldati opioidi agonistidel lagiefekte.

Naloksoon on  $\mu$ -opioidretseptorite antagonist. Opioidi ärajätunähtudega patsientidele suukaudsel või keelealusel manustamisel on naloksoonil seoses selle peaaegu täieliku esmase metabolismiga vähene farmakoloogiline toime või see puudub. Intravenoosel manustamisel opioidisõltlastele põhjustab Suboxone'is sisalduv naloksoon siiski märgatavaid opioidretseptori antagonistide toimeid ja opioidi ärajätunähte ning takistab nii ravimi intravenooset kuritarvitamist.

### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Buprenorfiini/naloksooni efektiivsuse ja ohutuse andmed pärinevad peamiselt ühest aastapikkusest kliinilisest uuringust, millest üks osa oli 4-nädalane randomiseeritud, topeltpime buprenorfiini/naloksooni, buprenorfiini ja platseebo võrdlusuuring ning sellele järgnes 48-nädalane buprenorfiini/naloksooni ohutuse uuring. Selles uuringus määrati 326 herooinisõltlastest uuringus osalejale juhuslikkuse alusel kas 16 mg buprenorfiini/naloksooni ööpäevas, 16 mg buprenorfiini ööpäevas või platseebot. Mõlemasse ravirühma jagatud uuringus osalejate ravi alustati 1. päeval 8 mg buprenorfiiniga ja seejärel manustati 2. päeval 16 mg (kaks 8 mg) buprenorfiini. 3. päeval vahetati buprenorfiini/naloksooni rühma randomiseeritud patsientide ravi kombinatsioonitableti vastu. Patsiendid käisid annustamiseks kliinikus iga päev (esmaspäevast reedeni) ning neil hinnati ravimi efektiivsust. Nädalavahetusteks anti kodus manustatavad annused. Uuringu esmane eesmärk oli võrrelda buprenorfiini ja buprenorfiini/naloksooni efektiivsust võrreldes platseeboga. Kolm korda nädalas tehtud mitteuuritavate opioidide suhtes negatiivsete uriinianalüüsides protsent oli statistiliselt kõrgem nii buprenorfiin/naloksoon *versus* platseebo ( $p < 0,0001$ ) kui ka buprenorfiin *versus* platseebo ( $p < 0,0001$ ) korral.

Topeltpimedas, topeltimitatsiooniga, paralleelrühmadega uuringus, kus võrreldi buprenorfiini etanoolilahust täisagonisti aktiivse kontrollpreparaadiga, jagati 162 patsienti juhuslikkuse alusel nii, et nad said ööpäevas kas 8 mg keelealust buprenorfiini etanoolilahust (nimetatud annus on ligilähedane 12 mg buprenorfiinile/naloksoonile ööpäevas) või kaks suhteliselt väikest annust aktiivset kontrollpreparaati, millest ühe annus oli nii väike, et seda võis võrrelda platseeboga, 3 kuni 10 päeva pikkuse induktsioonifaasi, 16-nädalase säilitusfaasi ja 7-nädalase detoksifikatsioonifaasi jooksul. Buprenorfiin tiitriti 3. päevaks säilitusannuseni, aktiivse kontrollpreparaadi annuseid tiitriti aeglasemalt. Ravil püsimise ja kolm korda nädalas tehtud mitteuuritavate opioidide suhtes negatiivsete uriinianalüüsides protsendi põhjal oli buprenorfiin oluliselt efektiivsem kui väikeses annuses kontrollpreparaat, kui pidada silmas herooinisõltlaste ravil püsimist ja teiste opioidide kasutamise vähendamist ravi ajal. Ööpäevas 8 mg annuses manustatud buprenorfiini efektiivsus sarnanes mõõdukalt aktiivse kontrollpreparaadi keskmise annusega, kuid ei olnud sellega võrdne.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Buprenorfiin

#### *Imendumine*

Esmase metabolismi läbib suukaudselt manustatud buprenorfiin peensooles ja maksas N-dealküülimise ja glükurokonjugatsiooni teel. Seetõttu ei sobi see ravimpreparaat suukaudseks manustamiseks.

Maksimaalne plasmakontsentratsioon saavutatakse 90 minutit pärast keelealust manustamist. Buprenorfiini plasmakontsentratsioon suurenes buprenorfiini/naloksooni keelealuse annuse suurendamisel. Nii buprenorfiini  $C_{max}$  kui ka AUC suurenesid annuse suurenedes (vahemikus 4–16 mg), kuigi suurenemine oli vähem kui annusega proportsionaalne.

**Tabel 2. Buprenorfiini keskmised farmakokineetilised parameetrid**

Farmakokineetiline parameeter	Suboxone 4 mg	Suboxone 8 mg	Suboxone 16 mg
C <sub>max</sub> ng/ml	1,84 (39)	3,0 (51)	5,95 (38)
AUC <sub>0-48 h</sub> ng/ml	12,52 (35)	20,22 (43)	34,89 (33)

**Tabel 3. Muutused keele alla või bukaalselt manustatava Suboxone ravimkile farmakokineetilistes parameetrites võrreldes Suboxone keelealuse tabletiga**

Annus	Farmakoki neetiline parameeter	Buprenorfiini suurenemine			Farmakokin eetiline parameeter	Naloksooni suurenemine		
		Keelealune ravimkile võrreldes keelealuse tabletiga	Bukaalrav imkile võrreldes keelealuse tabletiga	Bukaalravi mkile võrreldes keelealuse ravimkilega		Keelealune ravimkile võrreldes keelealuse tabletiga	Bukaalrav imkile võrreldes keelealuse tabletiga	Bukaalravi mkile võrreldes keelealuse ravimkilega
1 × 2 mg/ 0,5 mg	C <sub>max</sub>	22%	25%	-	C <sub>max</sub>	-	-	-
	AUC <sub>0-viimane</sub>	-	19%	-	AUC <sub>0-viimane</sub>	-	-	-
2 × 2 mg /0,5 mg	C <sub>max</sub>	-	21%	21%	C <sub>max</sub>	-	17%	21%
	AUC <sub>0-viimane</sub>	-	23%	16%	AUC <sub>0-viimane</sub>	-	22%	24%
1 × 8 mg /2 mg	C <sub>max</sub>	28%	34%	-	C <sub>max</sub>	41%	54%	-
	AUC <sub>0-viimane</sub>	20%	25%	-	AUC <sub>0-viimane</sub>	30%	43%	-
1 × 12 mg/3 mg	C <sub>max</sub>	37%	47%	-	C <sub>max</sub>	57%	72%	9%
	AUC <sub>0-viimane</sub>	21%	29%	-	AUC <sub>0-viimane</sub>	45%	57%	-
1 × 8 mg /2 mg ja 2 × 2 mg/ 0,5 mg	C <sub>max</sub>	-	27%	13%	C <sub>max</sub>	17%	38%	19%
	AUC <sub>0-viimane</sub>	-	23%	-	AUC <sub>0-viimane</sub>	-	30%	19%

Märkus 1. '–' näitab, et muutust ei olnud, kui C<sub>max</sub>-i ja AUC<sub>0-viimane</sub> väärtuste suhte geomeetriliste keskmiste 90% usaldusvahemikud on 80% kuni 125% piires.

Märkus 2. 4 mg/1 mg tugevusega ravimkile kohta andmed puuduvad; see on koostiselt proportsionaalne 2 mg/0,5 mg tugevusega ravimkilega ja on sama suurusega kui 2 × 2 mg/0,5 mg ravimkile.

#### Jaotumine

Buprenorfiini imendumisele järgneb kiire jaotumisfaas (jaotumise poolväärtusaeg on 2 kuni 5 tundi).

Buprenorfiin on väga lipofiilne, mistõttu see läbib kiiresti aju-vere barjääri.

Buprenorfiin seondub ligikaudu 96% valkudega, eelkõige alfa- ja beetaglobuliiniga.

#### Biotransformatsioon

Buprenorfiin metaboliseerub eelkõige N-dealküülimise teel maksa mikrosoomide CYP3A4 toimel. Lähtemolekul ja esmane dealküülitatud metaboliit norbuprenorfiin läbivad seejärel glükuronidatsiooni. Norbuprenorfiin seondub *in vitro* opioidireseptoritega; kuid ei ole teada, kas norbuprenorfiin osaleb buprenorfiini/naloksooni üldises toimes.

#### Eritumine

Buprenorfiini eliminatsioon on bi- või trieksponentsiaalne ning keskmine poolväärtusaeg plasmast on 32 tundi.

Buprenorfiin elimineerub väljaheitega glükurokonjugeeritud metaboliitide biliaarse eritumise teel (~70%), ülejäänud osa (~30%) eritub uriiniga.

#### *Lineaarsus/mittelineaarsus*

Nii buprenorfiini  $C_{\max}$  kui ka AUC suurenesid annuse suurenedes (vahemikus 4...16 mg) lineaarselt, kuigi suurenemine ei olnud otseselt annusega proportsionaalne.

#### Naloksoon

##### *Imendumine ja jaotumine*

Pärast buprenorfiini/naloksooni keelealust manustamist on naloksooni plasmakontsentratsioonid madalad ning langevad kiiresti. Naloksooni keskmised maksimaalsed plasmakontsentratsioonid olid annusega proportsionaalsuse hindamiseks liiga väikesed.

Naloksoonil ei ole leitud mõju buprenorfiini farmakokineetikale ning buprenorfiini keelealuste tablettidega ja buprenorfiini/naloksooni keelealuse ravimkilega saadakse sarnased buprenorfiini plasmakontsentratsioonid.

##### *Jaotumine*

Naloksoon seondub ligikaudu 45% ulatuses valkudega, valdavalt albumiiniga.

##### *Biotransformatsioon*

Naloksoon metaboliseerub maksas peamiselt glükuroniidkonjugatsiooni teel ning eritub uriiniga.

Naloksoon läbib otsese glükuronidatsiooni naloksoon 3-glükuroniidiks, samuti N-dealküülimise ja 6-okso rühma redutseerimise.

##### *Eritumine*

Naloksoon eritub uriiniga, selle plasmast eliminatsiooni keskmine poolväärtusaeg on 0,9 kuni 9 tundi.

#### Eirirühmad

##### *Eakad*

Farmakokineetilised andmed eakate kohta puuduvad.

##### *Neerukahjustus*

Renaalsel eliminatsioonil on buprenorfiini/naloksooni kogukliirensis suhteliselt väike osa (~30%).

Neerufunktsioonist sõltuv annuse muutmine ei ole vajalik, kuid raske neerukahjustusega patsientide annustamise puhul tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.3).

##### *Maksakahjustus*

Maksakahjustuse mõju buprenorfiini ja naloksooni farmakokineetikale hinnati turuletulekujärgses uuringus. Tabel 4 võtab kokku kliinilise uuringu tulemused, kus määrati buprenorfiini ja naloksooni kontsentratsioon tervetel patsientidel ja erineval määral maksakahjustusega patsientidel pärast ühe buprenorfiini/naloksooni 2 mg/0,5 mg keelealuse tableti manustamist.

<b>Tabel 4. Maksakahjustuse mõju buprenorfiini ja naloksooni farmakokineetilistele näitajatele pärast Suboxone'i manustamist (muutus võrreldes tervete patsientidega)</b>			
<b>Farmakokineetiline parameeter</b>	<b>Kerge maksakahjustus (Childi-Pugh' klass A) (n = 9)</b>	<b>Mõõdukas maksakahjustus (Childi-Pugh' klass B) (n = 8)</b>	<b>Raske maksakahjustus (Childi-Pugh' klass C) (n = 8)</b>
<b>Buprenorfiin</b>			
$C_{max}$	1,2-kordne suurenemine	1,1-kordne suurenemine	1,7-kordne suurenemine
AUC <sub>viimane</sub>	Kontrollrühmaga sarnane	1,6-kordne suurenemine	2,8-kordne suurenemine
<b>Naloksoon</b>			
$C_{max}$	Kontrollrühmaga sarnane	2,7-kordne suurenemine	11,3-kordne suurenemine
AUC <sub>viimane</sub>	0,2-kordne suurenemine	3,2-kordne suurenemine	14,0-kordne suurenemine

Kokkuvõttes suurenes buprenorfiini plasmakontsentratsioon raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ligikaudu 3 korda, samas kui naloksooni plasmakontsentratsioon suurenes raske maksafunktsiooniga patsientidel 14 korda.

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Buprenorfiini ja naloksooni kombinatsiooni on uuritud loomadel ägeda ja (rottidel kuni 90 päeva) korduvtoksilisuse uuringutes. Sünergilist toksilisuse tõusu ei täheldatud. Kõrvaltoimed põhinesid opioidagonistide ja/või -antagonistide teadaolevatel farmakoloogilistel toimetel.

Buprenorfiinvesinikkloriidi ja naloksoonvesinikkloriidi kombinatsioon (4 : 1) ei osutunud bakterite mutatsiooni analüüsis (Amesi test) mutageenseks ega *in vitro* inimese lümfotsüütide tsütogeneetilisel analüüsil ja ka rottidel tehtud intravenoosel mikrotooma testil klastogeenseks.

Suukaudselt manustatud buprenorfiini ja naloksooniga (suhe 1 : 1) tehtud reproduktsiooniuringud näitasid, et rottidel esines loote surma emaslooma toksilisuse tõttu kõikide annuste korral. Madalaim uuritud annus näitas ekspositsiooni mitmekordistumist 1 x buprenorfiini ja 5 x naloksooni korral inimese maksimaalse raviannuse juures, mis oli arvatud mg/m<sup>2</sup> alusel. Küülikutel ei täheldatud emasloomale toksiliste annuste manustamisel toksilisi toimeid arengule. Rottide ega ka küülikutega tehtud uuringutes ei ole leitud ravimil teratogeenseid toimeid. Buprenorfiini/naloksooniga ei ole tehtud peri- ja postnataalseid uuringuid. Samas põhjustas suurtes annustes buprenorfiini suukaudne manustamine emasloomale tiinuse ja imetamise ajal rasket poegimise kulgu (võimalik, et see oli tingitud buprenorfiini sedatiivsest toimest), suurenenud vastsündinute suremust ja vastsündinud rottidel mõningate neuroloogiliste funktsioonide veidi hilisemat arenemist (püstumisrefleks ja ehmatusreaktsioon).

Buprenorfiini toiduga manustamine annuses 500 ppm või enam põhjustas rottidel emasloomade fertiilsuse langust viljastumissageduse vähenemise näol. Toiduga manustatav annus 100 ppm (kalkuleeritud ekspositsioon ligikaudu 2,4 korda buprenorfiini korral, mis vastab buprenorfiini/naloksooni inimese annusele 24 mg kontsentratsioonikõvera aluse pindala põhjal, naloksooni plasmakontsentratsioon jäi rottidel allapoole määramispiiri) ei kahjustanud emasloomade fertiilsust.

Rottidega läbiviidud kantserogeensusuuringus manustati neile buprenorfiini/naloksooni annustes 7, 30 ja 120 mg/kg ööpäevas, kusjuures kalkuleeritud ekspositsioon oli 3 kuni 75 korda suurem inimese 16 mg ööpäevasest keelealusest annusest arvatuna mg/m<sup>2</sup> alusel. Kõikides annuserühmades esines munandi interstitsiaalrakkude (Leydigi rakkude) healoomuliste adenoomide statistiliselt olulist sagenemist.



## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Laktoosmonohüdraat  
Mannitool  
Maisitärklis  
Povidoon K 30  
Veevaba sidrunhape  
Naatriumtsitraat  
Magneesiumstearaat  
Kaaliumatsesulfaam  
Naatriumtsitraat  
Looduslik sidruni ja laimi lõhna- ja maitseaine

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

7 tabletti paber/alumiinium/nailon/alumiinium/PVC-blisterpakendis.

28 tabletti paber/alumiinium/nailon/alumiinium/PVC-blisterpakendis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Indivior Europe Limited  
27 Windsor Place  
Dublin 2  
D02 DK44  
Iirimaa

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

Suboxone 2 mg/0,5 mg keelealused tabletid  
EU/1/06/359/001  
EU/1/06/359/002

Suboxone 8 mg/2 mg keelealused tabletid

EU/1/06/359/003

EU/1/06/359/004

Suboxone 16 mg/4 mg keelealused tabletid

EU/1/06/359/005

EU/1/06/359/006

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26. september 2006

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 16. september 2011

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel

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

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Suboxone 2 mg/0,5 mg keelealune ravimkile  
Suboxone 4 mg/1 mg keelealune ravimkile  
Suboxone 8 mg/2 mg keelealune ravimkile  
Suboxone 12 mg/3 mg keelealune ravimkile

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

### Suboxone 2 mg/0,5 mg keelealune ravimkile

Üks ravimkile sisaldab 2 mg buprenorfiini (buprenorphinum) (vesinikkloriidina) ja 0,5 mg naloksooni (naloxonum) (vesinikkloriidihüdraadina).

### Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks ravimkile sisaldab 5,87 mg vedelat maltitooli ja 0,01 mg päikeseloojangukollast (E110).

### Suboxone 4 mg/1 mg keelealune ravimkile

Üks ravimkile sisaldab 4 mg buprenorfiini (buprenorphinum) (vesinikkloriidina) ja 1 mg naloksooni (naloxonum) (vesinikkloriidihüdraadina).

### Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks ravimkile sisaldab 11,74 mg vedelat maltitooli ja 0,02 mg päikeseloojangukollast (E110).

### Suboxone 8 mg/2 mg keelealune ravimkile

Üks ravimkile sisaldab 8 mg buprenorfiini (buprenorphinum) (vesinikkloriidina) ja 2 mg naloksooni (naloxonum) (vesinikkloriidihüdraadina).

### Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks ravimkile sisaldab 6,02 mg vedelat maltitooli ja 0,02 mg päikeseloojangukollast (E110).

### Suboxone 12 mg/3 mg keelealune ravimkile

Üks ravimkile sisaldab 12 mg buprenorfiini (buprenorphinum) (vesinikkloriidina) ja 3 mg naloksooni (naloxonum) (vesinikkloriidihüdraadina).

### Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks ravimkile sisaldab 9,03 mg vedelat maltitooli ja 0,02 mg päikeseloojangukollast (E110).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Keelealune ravimkile.

### Suboxone 2 mg/0,5 mg keelealune ravimkile

2 mg/0,5 mg oranž nelinurkne ravimkile nominaalmõõtmega 22,0 mm × 12,8 mm, millele on valge tindiga trükitud 'N2'.

### Suboxone 4 mg/1 mg keelealune ravimkile

4 mg/1 mg oranž nelinurkne ravimkile nominaalmõõtmega 22,0 mm × 25,6 mm, millele on valge tindiga trükitud 'N4'.

### Suboxone 8 mg/2 mg keelealune ravimkile

8 mg/2 mg oranž nelinurkne ravimkile nominaalmõõtmega 22,0 mm × 12,8 mm, millele on valge tindiga trükitud 'N8'.

### Suboxone 12 mg/3 mg keelealune ravimkile

12 mg/3 mg oranž nelinurkne ravimkile nominaalmõõtmega 22,0 mm × 19,2 mm, millele on valge tindiga trükitud 'N12'.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Opioidisõltuvuse asendusravi meditsiinilise, sotsiaalse ja psühholoogilise ravi raames. Naloksoon on lisatud intravenoosse väärkasutuse takistamiseks. Suboxone on näidustatud täiskasvanutele ja üle 15-aastastele noorukitele, kes on andnud nõusoleku sõltuvuse raviks.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab toimuma opiaadisõltuvuse ravikogemust omava arsti järelevalve all.

#### *Enne induktsiooni kasutatavad ettevaatusabinõud*

Enne ravi alustamist tuleb määrata opioidisõltuvuse tüüp (st lühi- või pikatoimelise opioidi sõltuvus), aeg viimasest opioidi kasutamisest ja opioidisõltuvuse raskusaste. Et vältida ärajätunähtude vallandumist, on soovitatav alustada ravi buprenorfiini/naloksooniga või monoterapiat buprenorfiiniga ainult selgete ärajätunähtude esinemise korral (nt opioidi kliiniliste ärajätunähtude kehtestatud skaalal (*Clinical Opioid Withdrawal Scale, COWS*) saadud tulemus, mis tähistab kergeid kuni mõõdukaid ärajätunähte).

- Heroiini- või lühitoimeliste opioidide sõltuvusega patsientidele tuleb buprenorfiini/naloksooni esimene annus manustada ärajätunähtude tekkimisel, kuid mitte vähem kui 6 tundi pärast patsiendi viimase metadooni annuse manustamist.
- Metadooni saavatel patsientidel tuleb enne buprenorfiini/naloksooniga ravi alustamist metadooni annust vähendada maksimaalselt 30 mg-ni ööpäevas. Buprenorfiini/naloksooniga ravimise alustamisel tuleb arvesse võtta metadooni pikka poolväärtusaega. Buprenorfiini/naloksooni esimene annus tuleb manustada ärajätunähtude tekkimisel, kuid mitte vähem kui 24 tundi pärast patsiendi viimase metadooni annuse manustamist. Metadoonist sõltuvatel patsientidel võib buprenorfiini manustamine vallandada ärajätunähtu.

#### Annustamine

##### *Ravi alustamine (induktsioon)*

Soovitatav algannus täiskasvanutele ja üle 15 aasta vanustele noorukitele on 4 mg/1 mg ja seda võib 1. päeval korrata kuni maksimaalse annuseni 12 mg/3 mg, et vähendada liigseid ärajätusümptomeid ja hoida patsienti ravil.

Kuna pärast bukaalset manustamist on naloksooni kontsentratsioon mõnevõrra suurem kui pärast keelealust manustamist, on soovitatav kasutada induktsioonravi ajal keelealust manustamiskohta, et vähendada naloksooni kontsentratsiooni ja äkki tekkivate ärajätunähtude vallandumise riski.

Ravi alustamisel on soovitatav annustamist iga päev kontrollida veendumaks, et annus on õigesti keele alla asetatud, ning jälgida patsiendi ravivastust, mis aitab kliiniliselt efektiivset annust tiitrida.

##### *Annuse stabiliseerimine ja säilitusravi*

Pärast ravi alustamist 1. päeval tuleb patsient tiitrimise teel kiiresti stabiliseerida piisava säilitusannusega, et saavutada annus, mis hoiab patsienti ravil ja supresseerib opioidi ärajätunähte, lähtudes patsiendi kliinilise ja psühholoogilise seisundi uuesti hindamisest. Buprenorfiini maksimaalne ühekordne ööpäevane annus ei tohi ületada 24 mg.

Säilitusravi ajal võib osutada vajalikuks patsiendi olenevalt patsiendi vajaduste muutumisest perioodiliselt uuesti stabiliseerida uue säilitusannusega.

##### *Annustamine harvem, kui üks kord ööpäevas*

Kui on saavutatud rahuldav stabilisatsiooniperiood, võib Suboxone'i manustamise sagedust vähendada nii, et ülepäeviti manustatakse kahekordne individuaalselt tiitritud ööpäevane annus. Näiteks kui patsient on stabiilne ja manustab buprenorfiini 8 mg/2 mg ööpäevas, võib selle asemel manustada

ülepäeviti 16 mg/4 mg buprenorfiini ja vahepealsetel päevadel ravimit mitte võtta. Mõnel patsiendil võib Suboxone'i annustamist rahuldava stabiliseerumise järel vähendada 3 korrani nädalas (näiteks esmaspäeval, kolmapäeval ja reedel). Esmaspäeval ja kolmapäeval manustatav annus peab olema kahekordne individuaalselt tiitritud ööpäevane annus ja reedel kolmekordne individuaalselt tiitritud ööpäevane annus, kusjuures vahepealsetel päevadel ravimit ei manustata. Kuid ööpäevane annus ei tohi ületada 24 mg. Patsientidele, kes vajavad tiitritud annust > 8 mg ööpäevas, ei pruugi see raviskeem sobida.

#### *Ravi lõpetamine*

Pärast rahuldava stabilisatsiooniperioodi saavutamist võib patsiendi nõusolekul annust järk-järgult vähendada väiksema säilitusannuseni ning mõnel soodsal juhul ka ravi lõpetada. Keelealuse ravimkile 2 mg/0,5 mg, 4 mg/1 mg ja 8 mg/2 mg annuste olemasolu võimaldab annust vähendada. Väiksemat buprenorfiini annust vajavate patsientide puhul võib kasutada buprenorfiini 0,4 mg keelealuseid tablette. Pärast ravi lõpetamist tuleb patsiente sõltuvuse taastekke ohu tõttu jälgida.

#### *Keelealuse ja bukaalse manustamisviisi vahelised üleminekud*

Suboxone'i ravimkile bukaalse ja keelealuse manustamise korral on süsteemne kontsentratsioon ligikaudu sarnane (vt lõik 5.2). Seetõttu võivad patsiendid pärast induktsioonravi lõpetamist üle minna bukaalselt manustamisviisilt keelealusele ja vastupidi olulise ala- või üleannustamise riskita.

#### *Buprenorfiini ja buprenorfiini/naloksooni vahelised üleminekud*

Keelealusel manustamisel on buprenorfiini/naloksooni ja buprenorfiini kliiniline toime sarnane ning neid võib vahetada; kuid ravi määraja ja patsient peavad enne buprenorfiini/naloksooni ja buprenorfiini vahelist vahetamist muudatuses kokku leppima ja patsienti tuleb jälgida annuse kohandamise vajaduse suhtes.

#### *Keelealuse tableti ja ravimkile vahelised üleminekud (kui see on kohane)*

Suboxone keelealuste tablettide ja Suboxone ravimkile vahelist vahetust peavad patsiendid alustama sama annusega, kui oli varem manustatud ravimil. Kuid ravimpreparaadi vahetamisel võib osutada vajalikuks annust kohandada. Suboxone ravimkile potentsiaalselt suurema suhtelise biosaadavuse tõttu võrreldes Suboxone keelealuste tablettidega tuleb keelealustelt tablettidelt ravimkilele üleminevaid patsiente jälgida üleannustamise suhtes. Ravimkilelt keelealustele tablettidele üleminevaid patsiente tuleb jälgida ärajätunähtude või alaannustamise teiste nähtude suhtes. Kliinilistes uuringutes ei olnud Suboxone ravimkile farmakokineetika ühtlaselt sarnane Suboxone keelealuste tablettide, samuti ravimikombinatsioonide vastava tugevusega annuste farmakokineetikaga (vt lõik 5.2). Suboxone ravimkile ja Suboxone keelealuste tablettide vahelisel üleminekul tuleb patsienti jälgida annuse kohandamise vajaduse suhtes. Eri ravimvormide kombineerimine või vaheldumisi ravimkile ja keelealuse tableti kasutamine ei ole soovitatav.

### Eirühmad

#### *Eakad*

Buprenorfiini/naloksooni ohutus ja efektiivsus üle 65 aasta vanustel eakatel patsientidel ei ole tõestatud. Annustamissoovitusi ei saa anda.

#### *Maksakahjustus*

Kuna maksakahjustusega patsientidel võib olla buprenorfiini/naloksooni farmakokineetika muutunud, on kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel soovitatav kasutada väiksemaid algannuseid ja hoolikat annuse tiitrimist. Buprenorfiini/naloksoon on vastunäidustatud raske maksakahjustusega patsientidele (vt lõigud 4.3 ja 5.2).

#### *Neerukahjustus*

Buprenorfiini/naloksooni annuse muutmise neerukahjustusega patsientidel ei ole vajalik. Raske neerukahjustusega patsientidele (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) annuse määramisel tuleb olla ettevaatlik (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

### *Lapsed*

Buprenorfiini/naloksooni ohutus ja efektiivsus alla 15 aasta vanustel lastel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

### Manustamisviis

Ainult keelealune ja/või bukaalne.

Induktsioonravis tuleb manustada buprenorfiini/naloksooni keele alla. Säilitusravis võib Suboxone ravimkilet manustada bukaalselt ja/või keele alla.

Ravimkilet ei tohi alla neelata. Ravimkile tuleb panna keele alla või ükskõik kumba põske ja hoida seda seal täieliku lahustumiseni. Enne annustamist on patsientidel soovitatav suud niisutada. Patsient ei tohi süüa ega juua enne, kui ravimkile on täielikult lahustunud. Ravimkilet ei tohi pärast kohale asetamist liigutada ning patsiendile tuleb näidata selle õiget manustamist.

Bukaalseks kasutamiseks tuleb asetada üks ravimkile parema või vasaku põse siseküljele. Kui ettenähtud annuse manustamiseks on vaja kasutada veel üht ravimkilet, tuleb asetada täiendav ravimkile teisele poole. Ravimkile tuleb hoida põse siseküljel kuni selle täieliku lahustumiseni. Kui määratud annuse saamiseks on vajalik ka kolmas ravimkile, tuleb asetada see parema või vasaku põse siseküljele pärast kahe esimese ravimkile lahustumist.

Keelealuseks kasutamiseks tuleb asetada üks ravimkile keele alla. Kui ettenähtud annuse manustamiseks on vaja kasutada veel üht ravimkilet, tuleb asetada täiendav ravimkile keele alla teisele poole. Ravimkilet tuleb hoida keele all selle täieliku lahustumiseni. Kui määratud annuse saamiseks on vajalik ka kolmas ravimkile, tuleb asetada see keele alla pärast kahe esimese ravimkile lahustumist.

Ööpäevane annus võib koosneda Suboxone'i mitmest eri tugevusega ravimkilest. Seda võib manustada samaaegselt või kahes osas. Teine osa tuleb manustada keele alla ja/või bukaalselt kohe pärast esimese osa lahustumist.

Korruga ei tohi manustada rohkem kui kaks ravimkilet. Tuleb veenduda, et ravimkiled ei kattu.

Ravimkilet ei ole ette nähtud osadeks ega väiksemateks annusteks jagada.

### **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
- Raske hingamispuudulikkus.
- Raske maksakahjustus.
- Äge alkoholism või *delirium tremens*.
- Opioidiantagonistide (naltreksoon, nalmefeen) samaaegne manustamine alkoholi- või opioidisõltuvuse raviks.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### Väärkasutamine, kuritarvitamine ja kõrvalettoimetamine

Buprenorfiini võidakse väärkasutada või kuritarvitada samamoodi kui teisi legaalseid või illegaalseid opioide. Väärkasutamise ja kuritarvitamise ohtudeks on muu hulgas üleannustamine, vere kaudu edasi kanduvate viirus- või paiksete ja süsteemsete infektsioonide levik, respiratoorne depressioon ja maksakahjustus. Kui õige patsiendi asemel kasutab buprenorfiini mõni teine isik, võib selle tagajärjel lisanduda uusi ravimisõltlasi, kellele buprenorfiin on esmaseks kuritarvitatavaks ravimiks. See võib juhtuda, kui patsient jagab ravimit illegaalseks kasutamiseks või kui ravimpreparaat ei ole varguse vastu kaitstud.

Suboptimaalne ravi buprenorfiini/naloksooniga võib ajendada patsienti ravimit väärkasutama, mille tulemuseks on üleannustamine või ravi poolelijäämine. Patsient, kes saab liiga väikeses annuses buprenorfiini/naloksooni, leevendab ise jätkuvalt kontrollimatuid ärajätunähte, manustades opioide, alkoholi või teisi uinutava-hüpnootilise toimega aineid, nagu bensodiasepiinid.

Väärkasutuse, kuritarvitamise ja kõrvaletimetamise ohu minimeerimiseks peavad arstid buprenorfiini määramisel ja jagamisel vastavaid ettevaatusabinõusid rakendama, nt vältima ravi varases järgus mitme lisaannuse korraga väljakirjutamist ning kutsuma patsienti järelkontrolli visiitidele, jälgides patsienti kliiniliselt vastavalt vajadusele.

Suboxone'is on kombineeritud buprenorfiin ja naloksoon, et vältida buprenorfiini väärkasutamist ja kuritarvitamist. Suboxone'i intravenoosne või intranasaalne väärkasutamine on eeldatavalt vähem tõenäoline kui üksnes buprenorfiini väärkasutamine, kuna selles ravimis sisalduv naloksoon võib heroini-, metadooni- või muude opioidagonistide sõltlastel ärajätunähud vallandada.

### Uneaegne hingamishäire

Opioidid võivad põhjustada unaegseid hingamishäireid, sealhulgas tsentraalset uneapnoed ja unaegset hüpokseemiat. Opioidid suurendavad tsentraalse uneapnoe riski annusest sõltuvalt. Patsientidel, kellel esineb tsentraalne uneapnoe, tuleb kaaluda opioidide koguannuse vähendamist.

### Respiratoorne depressioon

Teatud on mitmest surmaga lõppenud respiratoorse depressiooni juhtumist, mis esinesid peamiselt buprenorfiini kasutamisel koos bensodiasepiinidega (vt lõik 4.5) või kui buprenorfiini ei kasutatud vastavalt ettekirjutusele. Surmjuhtumeid on esinenud ka seoses buprenorfiini manustamisega koos teiste depressantidega, nagu alkohol või teised opioidid. Buprenorfiini manustamisel opioiditalumatusega, mitteopioidisõltuvuses isikutele võib põhjustada surmaga lõppeva respiratoorse depressiooni tekkimist.

Selle ravimpreparaadi kasutamisel astmat põdevatel või hingamispuudulikkusega [nt krooniline obstruktiivne kopsuhaigus, pulmokardiaalne puudulikkus, vähenenud kopsu maht, hüpoksia, hüperkapnia, varem ilmnunud respiratoorne depressioon või küfoskolioos (potentsiaalselt hingeldust põhjustav selgroo kõverus)] patsientidel tuleb olla ettevaatlik.

Buprenorfiini/naloksooni tahtmatu või tahtlik allaneelamine laste ja ravimist mittesõltuvate isikute poolt võib põhjustada rasket, potentsiaalselt surmaga lõppevat respiratoorset depressiooni. Patsiente tuleb hoiatada, et nad hoiaksid kotikest ohutus kohas, ei avaks kunagi kotikest enne ravimi kasutamist varem, hoiaksid seda lastele ja teistele pereliikmetele kättesaamatus kohas ning ei manustaks kunagi ravimit laste nähes. Juhuslikul allaneelamisel või allaneelamise kahtlusel tuleb viivitamata ühendust võtta erakorralise meditsiini osakonnaga.

### Kesknärvisüsteemi depressioon

Buprenorfiin/naloksoon võib põhjustada uimasust, eriti kasutamisel koos alkoholi või kesknärvisüsteemi depressantidega (nt bensodiasepiinid, trankvilisaatorid, sedatiivsed ained või uinutid) (vt lõigud 4.5 ja 4.7).

### Sedatiivsete ravimite, nagu bensodiasepiinid või neile sarnased ravimid, samaaegse kasutamisega seotud risk

Buprenorfiini/naloksooni ja sedatiivsete ravimite, nagu bensodiasepiinid või neile sarnased ravimid, samaaegne kasutamine võib põhjustada sedatsiooni, respiratoorset depressiooni, koomat ja surmajuhtumeid. Nende riskide tõttu võib neid sedatiivseid ravimeid samaaegselt määrata ainult patsientidele, kellel ei ole alternatiivseid ravivõimalusi võimalik kasutada. Kui otsustatakse määrata buprenorfiini/naloksooni samaaegselt sedatiivsete ravimitega, tuleb kasutada sedatiivseid ravimeid väikseimas efektiivses annuses ja ravi peab olema võimalikult lühiajaline. Patsiente tuleb hoolikalt

jälgida respiratoorse depressiooni ja sedatsiooni tunnuste ja sümptomite suhtes. Ka patsiente ja nende hooldajaid on tungival soovitatav teavitada, et nad oleksid neist sümptomitest teadlikud (vt lõik 4.5).

### Serotoniinisündroom

Suboxone ja muude serotonergiliste ainete, nt MAO inhibiitorite, selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitorite, serotoniini-norepinefriini tagasihaarde inhibiitorite või tritsükliliste antidepressantide samaaegne manustamine võib põhjustada serotoniinisündroomi, mis on potentsiaalselt eluohtlik seisund (vt lõik 4.5).

Kui ravi muude serotonergiliste ainetega on kliiniliselt põhjendatud, on soovitatav patsienti hoolikalt jälgida, eelkõige ravi alguses ja annuse suurendamisel.

Serotoniinisündroomi sümptomid võivad olla vaimse seisundi muutused, autonoomne ebastabiilsus, neuromuskulaarsed häired ja/või seedetrakti sümptomid.

Serotoniinisündroomi kahtluse korral tuleb olenevalt sümptomite raskusest kaalutleda annuse vähendamist või ravi lõpetamist.

### Sõltuvus

Buprenorfiin on  $\mu$ -opiaatretseptori (müü-opiaatretseptor) osaline agonist ja selle korduv manustamine põhjustab opioidisõltuvuse sarnast sõltuvusseisundit. Nii loomkatsed kui ka kliinilised kogemused on näidanud, et buprenorfiin võib põhjustada sõltuvust, kuid oluliselt väiksemal määral kui täisagonist, nt morfiin.

Ravi järsk katkestamine ei ole soovitatav, kuna selle tagajärjel võib tekkida ärajätusündroom, mis võib avalduda hiljem.

### Hepatiit ja maksakahjustuse juhud

Opioidisõltlastel on nii kliinilistes uuringutes kui ka turuletulekujärgsetes kõrvaltoimete teatistes kirjeldatud ägeda maksakahjustuse juhtusid. Kahjustuse vormid varieeruvad mööduvast asümptomaatilisest maksa transaminaaside aktiivsuse suurenemisest kuni maksapuudulikkuse, maksanekroosi, hepatorenaalse sündroomi, hepaatilise entsefalopaatia ja surmani. Paljudel juhtudel võivad nii põhjustavate kui ka soodustavate teguritena esineda juba varem ilmnunud mitokondrite kahjustus (geneetiline haigus, maksaensüümide aktiivsuse muutused, B- või C-hepatiidi viiruse infektsioon, alkoholi kuritarvitamine, anoreksia, teiste potentsiaalselt hepatotoksiliste ravimite samaaegne manustamine) ja narkootikumi jätkuv süstimine. Neid tegureid tuleb buprenorfiini/naloksooni määramisel ja ravi ajal arvestada. Maksakahjustuse kahtluse korral tuleb teha põhjalikum bioloogiline ja etioloogiline hindamine. Olenevalt hindamise tulemustest võib olla vajalik ravimpreparaadi manustamise ettevaatlik katkestamine, et vältida ärajätunähtude teket ja illegaalsete ravimite uuesti kasutamist. Ravi jätkamisel tuleb maksafunktsiooni hoolikalt jälgida.

### Opioidi ärajätusündroomi vallandumine

Buprenorfiini/naloksooniga ravi alustades peab arst olema teadlik buprenorfiini osalisest agonistlikust profiilist ning et ravi võib opioidisõltuvusega patsientidel ärajätunähtude vallandada. Seda eriti juhul, kui ravimit manustatakse vähem kui 6 tundi pärast viimast heroini või mõne teise lühitoimelise opioidi manustamist või vähem kui 24 tundi pärast viimase metadooniannuse manustamist. Patsiente tuleb buprenorfiinilt või metadoonilt buprenorfiinile/naloksoonile ülemineku perioodil hoolikalt jälgida, kuna on teatatud ärajätunähtude esinemisest. Vältimaks ärajätunähtude vallandumist, on soovitatav alustada ravi buprenorfiini/naloksooniga selgete ärajätunähtude esinemise korral (vt lõik 4.2).

Ärajätunähtude teke võib olla seotud ka suboptimaalse annuse kasutamisega.



## Maksakahjustus

Maksakahjustuse mõju buprenorfiini ja naloksooni farmakokineetikale hinnati turuletulekujärgses uuringus. Buprenorfiin ja naloksoon metaboliseeruvad mõlemad ulatuslikult maksas ja leiti, et mõõduka ja raske maksakahjustusega patsientidel on nii buprenorfiini kui ka naloksooni plasmakontsentratsioon suurem kui tervetel uuringus osalejatel. Patsiente tuleb jälgida naloksooni ja/või buprenorfiini suurenenud kontsentratsioonist põhjustatud opioidi ärajätunähtude vallandumise, toksilisuse või üleannustamise nähtude ja sümptomite suhtes.

Enne ravi alustamist on soovitatav teha raviaelsed maksafunktsiooni analüüsid ja dokumenteerida seisund viirushepatiidi suhtes. Viirushepatiidi suhtes positiivsetel patsientidel, kes kasutavad ka teisi ravimeid (vt lõik 4.5) ja/või kellel esineb maksafunktsiooni häire, on suurem maksakahjustuse tekke oht. Soovitatav on maksafunktsiooni regulaarselt jälgida (vt lõik 4.4).

Buprenorfiini/naloksooni tuleb mõõduka maksakahjustusega patsientidel kasutada ettevaatlikult (vt lõigud 4.3 ja 5.2). Raske maksapuudulikkusega patsientidele on buprenorfiini/naloksooni kasutamine vastunäidustatud.

## Neerukahjustus

Renaalne eliminatsioon võib olla pikenenud, kuna 30% manustatud annusest eritub neerude kaudu. Neerupuudulikkusega patsientidel buprenorfiini metaboliidid akumuleeruvad. Raske neerukahjustusega patsientidele (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) annuse määramisel tuleb olla ettevaatlik (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

## CYP3A4 inhibiitorid

Ensüümi CYP3A4 inhibeerivad ravimid võivad buprenorfiini kontsentratsiooni suurendada. Vajalik võib olla buprenorfiini/naloksooni annuse vähendamine. Patsientide puhul, keda juba ravitakse ensüümi CYP3A4 inhibiitoritega, tuleb buprenorfiini/naloksooni annust ettevaatlikult tiitrida, kuna neile võib piisata väiksemast annusest (vt lõik 4.5).

## Ravimirühma toimed

Opioidid võivad põhjustada ambulatoorsetel patsientidel ortostaatilist hüpotensiooni.

Opioidid võivad tõsta liikvori rõhku, mis võib omakorda põhjustada krambihoo, seega tuleb olla ettevaatlik, kui opioide kasutatakse patsientidel, kellel esineb peavigastus, intrakraniaalne kahjustus või muud liikvori rõhku tõstvad asjaolud või kellel on anamneesis krambihood.

Ettevaatlikult tuleb kasutada opioide patsientidel, kellel on hüpotensioon, eesnäärme hüpertroofia või kusiti stenoos.

Opioidi tekitatud määts, muutused teadvusetasemes või muutused haiguse sümptomiks oleva valu tajumisel võivad segada patsiendi seisundi hindamist või varjata kaasuva haiguse diagnoosi või kliinilist kulgu.

Ettevaatlikult tuleb kasutada opioide patsientidel, kellel on müksödeem, hüpötüreos või neerupealise koore puudulikkus (nt Addisoni tõbi).

On tõestatud, et opioidid tõstavad ühissapijuhasisest rõhku, ja neid tuleb kasutada ettevaatlikult patsientidel, kellel on sapiteede funktsiooni häire.

Ettevaatlik tuleb olla opioidide manustamisel eakatele ja nõrgenenud patsientidele.

Monoamiini oksüdaasi inhibiitorite (MAOI) samaaegne kasutamine võib opioidide toimet suurendada, nagu näitab kogemus morfiiniga (vt lõik 4.5).

## Abiained

Ravim sisaldab vedelat maltitooli. Harvaesineva päriliku fruktoositalumatuslega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

See ravim sisaldab päikeseloojangukollast (E110). Päikeseloojangukollane võib tekitada allergilisi reaktsioone.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) ühes ravimkiles, seega põhimõtteliselt naatriumivaba.

## Lapsed

### Kasutamine noorukitel (vanuses 15...< 18)

Kuna noorukite (vanuses 15...< 18) kohta ei ole piisavalt andmeid, tuleb sellesse vanuserühma kuuluvaid patsiente ravi ajal hoolikamalt jälgida.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Buprenorfiini/naloksooni ei tohi võtta koos:

- alkohoolsete jookide või alkoholi sisaldavate ravimitega, sest alkohol suurendab buprenorfiini sedatiivset toimet (vt lõik 4.7).

Buprenorfiini/naloksooni võtmisel tuleb olla ettevaatlik, kui seda manustatakse koos järgmiste ainetega:

- Sedatiivsed ained, nagu bensodiasepiinid või neile sarnased ravimid. Opioidide samaaegne kasutamine sedatiivsete ravimitega, nagu bensodiasepiinid või neile sarnased ravimid, suurendab sedatsiooni, respiratoorse depressiooni, kooma ja surmajuhtumite riski kesknärvisüsteemi depressantide aditiivse toime tõttu. Samaaegselt kasutatavate sedatiivsete ravimite annust ja kasutamise kestust tuleb piirata (vt lõik 4.4). Patsiente tuleb hoiatada, et selle ravimi võtmise ajal on äärmiselt ohtlik endale retseptita muretsetud bensodiasepiine manustada ning et bensodiasepiine tohib ravimpreparaadiga samaaegselt kasutada vaid arsti suuniste kohaselt (vt lõik 4.4).
- Teised kesknärvisüsteemi depressandid, teised opioidide derivaadid (nt metadoon, analgeetikumid ja kõhavaigistid), teatud antidepressandid, sedatiivsed H1-retseptori antagonistid, barbituraadid, anksiolüütikumid, mis ei kuulu bensodiasepiinide hulka, neuroleptikumid, klonidiin ja teised sarnased ained: need kombinatsioonid suurendavad kesknärvisüsteemi depressiooni. Tähelepanuvõime languse tõttu võib autojuhtimine ja masinate käsitsemine ohtlikuks osutada.
- Ühtlasi võib piisava analgeesia saavutamine olla raskendatud, kui buprenorfiini/naloksooni saavatele patsientidele manustada täisopioidadagonisti. Seega kaasneb täisagonisti kasutamisega üleannustamise oht, eriti, kui püütakse buprenorfiini osalise agonisti toimet ületada või kui buprenorfiini plasmasisaldus langeb.
- Serotonergilised ravimid, nt MAO inhibiitorid, selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid, serotoniini-norepinefriini tagasihaarde inhibiitorid või tritsüklilised antidepressandid, sest see suurendab serotoniinisündroomi riski, mis on potentsiaalselt eluohtlik seisund (vt lõik 4.4).
- Naltreksoon ja nalmefeen on buprenorfiini farmakoloogilist toimet potentsiaalselt blokeerivad opioidantagonistid. Samaaegne manustamine ravi ajal buprenorfiini/naloksooniga on vastunäidustatud potentsiaalselt ohtliku koostoime tõttu, mis võib põhjustada äkilist pikaajalist ja intensiivsete opioidi ärajätunähtude tekkimist (vt lõik 4.3).
- CYP3A4 inhibiitorid: buprenorfiini ja ketokonasooli (CYP3A4 tugev inhibiitor) koostoimete uuringu tulemused näitasid buprenorfiini ja vähemal määral norbuprenorfiini  $C_{max}$ -i ja AUC

(kontsentratsioonikõvera alune pindala) suurenemist (buprenorfiini puhul vastavalt ligikaudu 50% ja 70%). Suboxone'i manustavaid patsiente tuleb hoolikalt jälgida ja arvestada, et CYP3A4 tugevate inhibiitoritega (näiteks proteaasi inhibiitorid, nagu ritonaviir, nelfinaviir või indinaviir, või asoolide rühma kuuluvad antimükootikumid, nagu ketokonasool ja itrakonasool, makroliidantibiootikumid) kombineerimisel võib vajalikuks osutuda annuse vähendamine.

- CYP3A4 indutseerijad: CYP3A4 indutseerijate kasutamine koos buprenorfiiniga võib vähendada buprenorfiini plasmakontsentratsiooni, mis võib põhjustada opioidisõltuvuse ravimist optimaalsest madalama annuse buprenorfiiniga. Buprenorfiini/naloksooni saavaid patsiente on soovitatav hoolikalt jälgida, kui samal ajal kasutatakse ka indutseerijaid (nt fenobarbitaal, karbamasepiin, fenütoiin, rifampitsiin). Vajaduse korral tuleb buprenorfiini või CYP3A4 indutseerija annust vastavalt kohandada.
- Monoamiini oksüdaasi inhibiitorite (MAOI) samaaegne kasutamine võib opioidide toimet suurendada, nagu näitavad kogemused morfiiniga.

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### Rasedus

Buprenorfiini/naloksooni kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik oht inimestele ei ole teada.

Raseduse lõpu poole võib buprenorfiin põhjustada vastsündinul respiratoorset depressiooni, isegi kui ravimit manustati lühikest aega. Buprenorfiini pikaajaline manustamine viimase kolme raseduskuu jooksul võib vastsündinul põhjustada ärajätunähte (nt hüpertoonia, neonataalne treemor, neonataalne agiteeritus, müokloonus või krampid). Tavaliselt tekib sündroom paar tundi kuni paar päeva pärast sündi.

Buprenorfiini pika poolväärtusaja tõttu tuleb raseduse lõpul kaaluda mitme päeva jooksul neonataalse jälgimise rakendamist, et vältida vastsündinul respiratoorse depressiooni või ärajätunähtude esinemist.

Arst peab ka hindama buprenorfiini/naloksooni rasedusaegset kasutamist. Buprenorfiini/naloksooni võib raseduse ajal kasutada ainult juhul, kui raviga kaasnev võimalik kasu ületab potentsiaalset riski lootel.

##### Imetamine

Ei ole teada, kas naloksoon eritub rinnapiima. Buprenorfiin ja selle metaboliidid erituvad rinnapiima. On täheldatud, et buprenorfiin pärsib rottidel laktatsiooni. Seetõttu tuleb rinnaga toitmine lõpetada ravi ajal Suboxone'iga.

##### Fertiilsus

Loomkatsed on näidanud, et suurte annuste korral väheneb emaslooma viljakus (kontsentratsioonikõvera aluse pindala põhjal on süsteemne ekspositsioon > 2,4 korda ekspositsioonist inimesel buprenorfiini maksimaalse soovitatava annuse (24 mg) korral; vt lõik 5.3).

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Buprenorfiinil/naloksoonil on manustatuna opioidisõltuvusega patsientidele kerge kuni mõõdukas toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele. Ravimpreparaat võib põhjustada uimasust, pearinglust või mõtlemishäireid, seda eriti ravi induktsiooni ja annuse kohandamise ajal. Kui ravimit manustada koos alkoholi või kesknärvisüsteemi depressantidega, on selle toime tõenäoliselt tugevam (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Patsiente tuleb hoiatada autojuhtimise või ohtlike masinatega töötamise eest, kui buprenorfiin/naloksoon peaks mõjutama nende võimet nimetatud tegevusi sooritada.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

##### Ohutusprofiili kokkuvõte

Kesksetes kliinilistes uuringutes olid kõige sagedamad raviga seotud kõrvaltoimed kõhukinnisus ja tavalised ravimi ärajätunähud (s.t unetus, peavalu, iiveldus, hüperhidroos ja valu). Mõningaid krambihoo, oksendamise, kõhulahtisuse ja kõrgeenenud maksafunktsiooni näitudega kulgenud juhte peeti tõsisteks.

Buprenorfiini/naloksooni keelealusel või bukaalsel manustamisel kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed olid vastavalt suu hüpesteesia ja suu limaskestast erüteem. Muud mitmel patsiendil esinenud raviga seotud kõrvaltoimed olid kõhukinnisus, glossodüünia ja oksendamine.

##### Kõrvaltoimete tabel

Loetletud on ka turuletulekujärgse järelevalve käigus esinenud kõrvaltoimed.

Alltoodud võimalike kõrvaltoimete esinemissagedused on liigitatud järgmiselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

**Tabel 1. Raviga seotud kõrvaltoimete esinemissagedus buprenorfiini/naloksooni kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgse järelevalve käigus**

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>		gripp, infektsioon, farüngiit, riniit	kuseteede infektsioon, tupeinfektsioon	
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>			aneemia, leukotsütoos, leukopeenia, lümfadenopaatia, trombotsütopeenia	
<i>Immuunsüsteemi häired</i>			ülitundlikkus	anafülaktiline šokk
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>			söögiisu langus, hüperglükeemia, hüperlipideemia, hüpoglükeemia	
<i>Psühhiaatrilised häired</i>	unetus	ärevus, depressioon, libiido langus, närvilisus, ebanormaalne mõtlemine,	ebatavalised unenäod, agiteeritus, apaatia, depersonalisatsioon, ravimisõltuvus, eufooria, vaenulikkus	hallutsinatsioonid
<i>Närvisüsteemi häired</i>	peavalu	migreen, pearinglus, hüpertoonia, paresteesia,	amneesia, tähelepanuhäired, hüperkineesia, krambihood,	hepaatiline entsefalopaatia, minestus

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Väga sage</b>	<b>Sage</b>	<b>Aeg-ajalt</b>	<b>Teadmata</b>
		unisus	kõnehäired, treemor	
<i>Silma kahjustused</i>		amblüopia, lakrimatsioonihäired	konjunktiviit, mioos, nägemise hägustumine	
<i>Kõrva ja labürindi kahjustused</i>				vertiigo
<i>Südame häired</i>			stenokardia, bradükardia, südamelihase infarkt, südamepekslemine, tahhükardia	
<i>Vaskulaarsed häired</i>		hüpertensioon, vasodilatatsioon	hüpotensioon	ortostaatiline hüpotensioon
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>		köha	astma, düspnoe, haigutamine	bronhospasm, respiratoorne depressioon
<i>Seedetrakti häired</i>	kõhukinnisus, iiveldus	kõhuvalu, kõhulahtisus, düspepsia, kõhupuhitus, suu limaskestapunetus, oksendamine	suu hüpesteesia, glossodüünia, suuhaavandid, suuturse, suuvalu, suu paresteesia, keele värvuse muutus	keelepõletik, stomatiit
<i>Maksa- ja sapiteede häired</i>		maksafunktsiooni kõrvalekalle		hepatiit, äge hepatiit, ikterus, maksanekroos, hepatorenaalne sündroom
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	hüperhidroos	sügelus, lööve, nõgestõbi	akne, alopeetsia, eksfoliatiivne dermatiit, nahakuivus, nahamass	angioödeem
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</i>		seljavalu, aralgia, lihasspasmid, müalgia	artriit	
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>		uriini kõrvalekalded	albuminuuria, düsuuria, hematuuria, neerukivid, uriinipeetus	
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>		ereksioonihäire	amenorröa, ejakulatsioonihäire, menorraagia, metrorraagia	

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Väga sage</b>	<b>Sage</b>	<b>Aeg-ajalt</b>	<b>Teadmata</b>
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	ravimi ärajätusündroom	asteenia, valu rindkeres, külmavärinad, palavik, halb enesetunne, valu, perifeerne turse	hüpotermia,	vastsündinu ravimi ärajätusündroom
<i>Uuringud</i>		kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsid, kaalulangus,	kreatiniinisalduse suurenemine veres,	transaminaaside aktiivsuse suurenemine
<i>Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused</i>		vigastus	kuumarabandus, mürgistus	

#### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Ravimi intravenoosse väärkasutuse korral, mil mõningate kõrvaltoimete esinemine on pigem seotud väärkasutuse kui ravimi endaga, on esinenud paikseid reaktsioone, mis on vahel septilised (abstsess, tselluliit), ja potentsiaalselt tõsist ägedat hepatiiti ning muid ägedaid infektsioone, nagu kopsupõletik, endokardiit (vt lõik 4.4).

Ravimisõltuvusega patsientidel võib buprenorfiini esmane manustamine põhjustada samasuguse ravimi ärajätusündroomi kui naloksooni puhul (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

### Sümptomid

Üleannustamise korral on põhiliseks sekkumist vajavaks sümptomiks kesknärvisüsteemi depressiooni tagajärjel tekkiv respiratoorne depressioon, kuna see võib viia hingamise seiskumiseni ja põhjustada patsiendi surma. Üleannustamise tundemärkide hulka võivad kuuluda ka unisus, amblüopia, mioos, hüpotensioon, iiveldus, oksendamine ja/või kõnehäired.

### Ravi

Kasutusele tuleb võtta üldised toetavad abimeetmed, sh jälgida hoolikalt patsiendi hingamise ja südame seisundit. Rakendada tuleb respiratoorse depressiooni sümptomaatilist ravi ja standardseid intensiivravi võtteid. Tuleb veenduda, et hingamisteed on vabad, ja kasutada abistavat või kontrollitud ventilatsiooni. Patsient tuleb viia osakonda, kus on olemas kõik elustamiseks vajalikud vahendid.

Kui patsient oksendab, tuleb vältida oksemasside aspiratsiooni hingamisteedesse.

Soovitav on kasutada opioidi antagonist (s.t naloksooni), kuigi naloksooni toime buprenorfiini põhjustatud hingamisega seotud sümptomite taandamisele võib olla üsna tagasihoidlik võrreldes selle toimega opioidi täisagonistidele.

Naloksooni kasutamisel tuleb üleannustamisest tingitud toimete kõrvaldamiseks vajaliku ravi ja meditsiinilise jälgimise kestuse määramisel arvestada buprenorfiini pika toimeajaga. Naloksooni kliirens toimub buprenorfiiniga võrreldes kiiremini, võimaldades eelnevalt kontrolli alla saadud buprenorfiini üleannustamise sümptomite taasteket, nii et vajalik võib olla infusiooni jätkamine. Kui infusioon ei ole võimalik, võib vajalik olla naloksooni korduv annustamine. Jätkuva intravenoosse infusiooni kiirused tuleb tiitrida vastavalt patsiendi ravivastusele.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised närvisüsteemi toimivad ained, sõltuvushäirete raviks kasutatavad ained, ATC-kood: N07BC51.

#### Toimemehhanism

Buprenorfiin on opioidi osaline agonist/antagonist, mis seondub ajus  $\mu$ - ja  $\kappa$ - (kapa) opiidretseptoritega. Ravimi toime opiidisõltuvuse ravis põhineb selle aeglaselt pöörduvatel omadustel  $\mu$ -retseptorite suhtes, mis pikema aja jooksul võib vähendada sõltuvuses patsiendi vajadust ravimi järele.

Opioidisõltlastel tehtud kliinilise farmakoloogia uuringutes täheldati opioidi agonistidel lagiefekte.

Naloksoon on  $\mu$ -opiidretseptorite antagonist. Opioidi äräjätunähtudega patsientidele suukaudsel või keelealusel manustamisel on naloksoonil seoses selle peaaegu täieliku esmase metabolismiga vähene farmakoloogiline toime või see puudub. Intravenoosel manustamisel opiidisõltlastele põhjustab Suboxone'is sisalduv naloksoon siiski märgatavaid opiidretseptori antagonistide toimeid ja opioidi äräjätunähte ning takistab nii ravimi intravenooset kuritarvitamist.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Buprenorfiini/naloksooni efektiivsuse ja ohutuse andmed pärinevad peamiselt ühest aastapikkusest kliinilisest uuringust, millest üks osa oli 4-nädalane randomiseeritud, topeltpime buprenorfiini/naloksooni, buprenorfiini ja platseebo võrdlusuuring ning sellele järgnes 48-nädalane buprenorfiini/naloksooni ohutuse uuring. Selles uuringus määrati 326 heroinisõltlastest uuringus osalejale juhuslikkuse alusel kas 16 mg buprenorfiini/naloksooni ööpäevas, 16 mg buprenorfiini ööpäevas või platseebot. Mõlemasse ravirühma jagatud uuringus osalejate ravi alustati 1. päeval 8 mg buprenorfiiniga ja seejärel manustati 2. päeval 16 mg (kaks 8 mg) buprenorfiini. 3. päeval vahetati buprenorfiini/naloksooni rühma randomiseeritud patsientide ravi kombinatsioonitabeli vastu. Patsiendid käisid annustamiseks kliinikus iga päev (esmaspäevast reedeni) ning neil hinnati ravimi efektiivsust. Nädalavahetusteks anti kodus manustatavad annused. Uuringu esmane eesmärk oli võrrelda buprenorfiini ja buprenorfiini/naloksooni efektiivsust võrreldes platseeboga. Kolm korda nädalas tehtud mitteuuritavate opiidide suhtes negatiivsete uriinianalüüside protsent oli statistiliselt kõrgem nii buprenorfiin/naloksoon *versus* platseebo ( $p < 0,0001$ ) kui ka buprenorfiin *versus* platseebo ( $p < 0,0001$ ) korral.

Topeltpimedas, topelttimitatsiooniga, paralleelrühmadega uuringus, kus võrreldi buprenorfiini etanoolilahust täisagonisti aktiivse kontrollpreparaadiga, jagati 162 patsienti juhuslikkuse alusel nii, et nad said ööpäevas kas 8 mg keelealust buprenorfiini etanoolilahust (nimetatud annus on ligilähedane 12 mg buprenorfiinile/naloksoonile ööpäevas) või kaks suhteliselt väikest annust aktiivset kontrollpreparaati, millest ühe annus oli nii väike, et seda võis võrrelda platseeboga, 3 kuni 10 päeva pikkuse induktsioonifaasi, 16-nädalase säilitusfaasi ja 7-nädalase detoksifikatsioonifaasi jooksul. Buprenorfiin tiitriti 3. päevaks säilitusannuseni, aktiivse kontrollpreparaadi annuseid tiitriti aeglasemalt. Ravil püsimise ja kolm korda nädalas tehtud mitteuuritavate opiidide suhtes negatiivsete uriinianalüüside protsendi põhjal oli buprenorfiin oluliselt efektiivsem kui väikeses annuses kontrollpreparaat, kui pidada silmas heroinisõltlaste ravil püsimist ja teiste opiidide kasutamise

vähendamist ravi ajal. Ööpäevas 8 mg annuses manustatud buprenorfiini efektiivsus sarnanes mõõdukalt aktiivse kontrollpreparaadi keskmise annusega, kuid ei olnud sellega võrdne.

Mitmekeskuselises, randomiseeritud, kontrollrühmaga uuringus manustati 92 patsiendile kas Suboxone ravimkilet või Suboxone keelealuseid tablette pärast 7-päevast sissejuhatavat perioodi Suboxone keelealuste tablettidega. Keelealuste tablettide nähtavaks lahustumiseks kulus keskmiselt 4 minutit ja keelealuse ravimkile lahustumiseks keskmiselt 3 minutit. Keele alla asetatud ravimkilede eemaldatavuse suhtes tõestati, et pärast ühe ravimkile pealekandmist 30 sekundiks ei saanud mitte ükski uuringus osaleja ravimkilet osaliselt või täielikult eemaldada. Kui aga manustati 2 või rohkem ravimkilet, said patsiendid tõenäolisemalt 30 sekundi pärast ravimkile või selle osa eemaldada. Korruga ei tohi manustada rohkem kui 2 ravimkilet (vt lõik 4.2).

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Buprenorfiin

#### *Imendumine*

Esmase metabolismi läbib suukaudselt manustatud buprenorfiin peensooles ja maksas N-dealküülimise ja glükurokonjugatsiooni teel. Seetõttu ei sobi see ravimpreparaat suukaudselt manustamiseks.

Buprenorfiini plasmakontsentratsioon suurenes buprenorfiini/naloksooni keelealuse annuse suurendamisel. Buprenorfiini plasmakontsentratsioonid varieerusid patsientide vahel rohkem, kuid samal isikul varieerusid need vähe.

**Tabel 2. Buprenorfiini ja naloksooni farmakokineetilised parameetrid (keskmine ±standardhälve) pärast Suboxone ravimkile keelealust manustamist**

Farmakokineetiline parameeter	Suboxone ravimkile annus (mg)			
	2 mg/0,5 mg	4 mg/1 mg*	8 mg/2 mg	12 mg/3 mg
<b>Buprenorfiin</b>				
C <sub>max</sub> (ng/ml)	0,947 ±0,374	1,40 ±0,687	3,37 ±1,80	4,55 ±2,50
T <sub>max-i</sub> (h) mediaan, (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 <sub>inf</sub> (ng.h/ml)	8,654 ±2,854	13,71 ±5,875	30,45 ±13,03	42,06 ±14,64
t <sub>1/2</sub> (h)	33,41 ±13,01	24,30 ±11,03	32,82 ±9,81	34,66 ±9,16
<b>Norbuprenorfiin</b>				
C <sub>max</sub> (ng/ml)	0,312 ±0,140	0,617 ±0,311	1,40 ±1,08	2,37 ±1,87
T <sub>max-i</sub> (h) mediaan, (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 <sub>inf</sub> (ng.h/ml)	14,52 ±5,776	23,73 ±10,60	54,91 ±36,01	71,77 ±29,38
t <sub>1/2</sub> (h)	56,09 ±31,14	45,96 ±40,13	41,96 ±17,92	34,36 ±7,92
<b>Naloksoon</b>				
C <sub>max</sub> (ng/ml)	0,054 ±0,023	0,0698 ±0,0378	0,193 ±0,091	0,238 ±0,144
T <sub>max-i</sub> (h) mediaan, (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 <sub>inf</sub> (ng.h/ml)	0,137 ±0,043	0,204 ±0,108	0,481 ±0,201	0,653 ±0,309
t <sub>1/2</sub> (h)	5,00 ±5,52	3,91 ±3,37	6,25 ±3,14	11,91 ±13,80

\*4 mg/1 mg tugevusega ravimkile kohta andmed puuduvad; see on koostiselt proportsionaalne 2 mg/0,5 mg tugevusega ravimkilega ja on sama suurusega kui 2 × 2 mg/0,5 mg ravimkile.



**Tabel 3. Muutused keele alla või bukaalselt manustatava Suboxone ravimkile farmakokineetilistes parameetrites võrreldes Suboxone keelealuse tabletiga**

Annus	Farmakoki neetiline parameeter	Buprenorfiini suurenemine			Farmakokin eetiline parameeter	Naloksooni suurenemine		
		Keelealune ravimkile võrreldes keelealuse tabletiga	Bukaalrav imkile võrreldes keelealuse tabletiga	Bukaalravi mkile võrreldes keelealuse ravimkilega		Keelealune ravimkile võrreldes keelealuse tabletiga	Bukaalrav imkile võrreldes keelealuse tabletiga	Bukaalravi mkile võrreldes keelealuse ravimkilega
1 × 2 mg/ 0,5 mg	C <sub>max</sub>	22%	25%	-	C <sub>max</sub>	-	-	-
	AUC <sub>0-viimane</sub>	-	19%	-	AUC <sub>0-viimane</sub>	-	-	-
2 × 2 mg /0,5 mg	C <sub>max</sub>	-	21%	21%	C <sub>max</sub>	-	17%	21%
	AUC <sub>0-viimane</sub>	-	23%	16%	AUC <sub>0-viimane</sub>	-	22%	24%
1 × 8 mg /2 mg	C <sub>max</sub>	28%	34%	-	C <sub>max</sub>	41%	54%	-
	AUC <sub>0-viimane</sub>	20%	25%	-	AUC <sub>0-viimane</sub>	30%	43%	-
1 × 12 mg/3 mg	C <sub>max</sub>	37%	47%	-	C <sub>max</sub>	57%	72%	9%
	AUC <sub>0-viimane</sub>	21%	29%	-	AUC <sub>0-viimane</sub>	45%	57%	-
1 × 8 mg /2 mg ja 2 × 2 mg/ 0,5 mg	C <sub>max</sub>	-	27%	13%	C <sub>max</sub>	17%	38%	19%
	AUC <sub>0-viimane</sub>	-	23%	-	AUC <sub>0-viimane</sub>	-	30%	19%

Märkus 1. '–' näitab, et muutust ei olnud, kui C<sub>max</sub>-i ja AUC<sub>0-viimane</sub> väärtuste suhte geomeetriste keskmiste 90% usaldusvahemikud on 80% kuni 125% piires.

Märkus 2. 4 mg/1 mg tugevusega ravimkile kohta andmed puuduvad; see on koostiselt proportsionaalne 2 mg/0,5 mg tugevusega ravimkilega ja on sama suurusega kui 2 × 2 mg/0,5 mg ravimkile.

#### Jaotumine

Buprenorfiini imendumisele järgneb kiire jaotumisfaas (jaotumise poolväärtusaeg on 2 kuni 5 tundi).

Buprenorfiin on väga lipofiilne, mistõttu see läbib kiiresti aju-vera barjääri.

Buprenorfiin seondub ligikaudu 96% valkudega, eelkõige alfa- ja beetaglobuliiniga.

#### Biotransformatsioon

Buprenorfiin metaboliseerub eelkõige N-dealküülimise teel maksa mikrosoomide CYP3A4 toimel. Lähtemolekul ja esmane dealküülitatud metaboliit norbuprenorfiin läbivad seejärel glükuronidatsiooni. Norbuprenorfiin seondub *in vitro* opioidireseptoritega; kuid ei ole teada, kas norbuprenorfiin osaleb buprenorfiini/naloksooni üldises toimes.

#### Eritumine

Buprenorfiini eliminatsioon on bi- või trieksponentsiaalne ning plasma keskmine lõplik poolväärtusaeg on esitatud tabelis 2.

Buprenorfiin elimineerub väljaheitega glükurokonjugeeritud metaboliitide biliaarse eritumise teel (~70%), ülejäänud osa (~30%) eritub uriiniga.

#### Lineaarsus/mittelineaarsus

Nii buprenorfiini C<sub>max</sub> kui ka AUC suurenesid annuse suurenedes (vahemikus 4...16 mg) lineaarselt, kuigi suurenemine ei olnud otseselt annusega proportsionaalne.

## Naloksoon

### *Imendumine*

Naloksooni keskmised maksimaalsed plasmakontsentratsioonid olid annusega proportsionaalsuse hindamiseks liiga väikesed ning seitsmel testitud uuringus osalejale kaheksast, kellel oli naloksooni sisaldus plasmas üle kvantifitseerimispiiri (0,05 ng/ml), naloksooni rohkem kui 2 tunni möödumisel annusest enam ei leitud.

Naloksoonil ei ole leitud mõju buprenorfiini farmakokineetikale ning buprenorfiini keelealuste tablettidega ja buprenorfiini/naloksooni keelealuse ravimkilega saadakse sarnased buprenorfiini plasmakontsentratsioonid.

### *Jaotumine*

Naloksoon seondub ligikaudu 45% ulatuses valkudega, valdavalt albumiiniga.

### *Biotransformatsioon*

Naloksoon metaboliseerub maksas peamiselt glükuroniidkonjugatsiooni teel ning eritub uriiniga.

Naloksoon läbib otsese glükuronidatsiooni naloksoon 3-glükuroniidiks, samuti N-dealküülimise ja 6-okso rühma redutseerimise.

### *Eritumine*

Naloksoon eritub uriiniga, selle plasmast eliminatsiooni keskmine poolväärtusaeg on 2 kuni 12 tundi.

## Erirühmad

### *Eakad*

Farmakokineetilised andmed eakate kohta puuduvad.

### *Neerukahjustus*

Renaalsel eliminatsioonil on buprenorfiini/naloksooni kogukliirensis suhteliselt väike osa (~30%).

Neerufunktsioonist sõltuv annuse muutmine ei ole vajalik, kuid raske neerukahjustusega patsientide annustamise puhul tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.3).

### *Maksakahjustus*

Maksakahjustuse mõju buprenorfiini farmakokineetikale hinnati turuletulekujärgses uuringus. Tabel 4 võtab kokku kliinilise uuringu tulemused, kus määrati buprenorfiini ja naloksooni kontsentratsioon tervetel patsientidel ja erineval määral maksakahjustusega patsientidel pärast ühe buprenorfiini/naloksooni 2 mg/0,5 mg keelealuse tableti manustamist.

**Tabel 4. Maksakahjustuse mõju buprenorfiini ja naloksooni farmakokineetilistele näitajatele pärast Suboxone'i manustamist (muutus võrreldes tervete patsientidega)**

<b>Farmakokineetiline parameeter</b>	<b>Kerge maksakahjustus (Childi-Pugh' klass A) (n = 9)</b>	<b>Mõõdukas maksakahjustus (Childi-Pugh' klass B) (n = 8)</b>	<b>Raske maksakahjustus (Childi-Pugh' klass C) (n = 8)</b>
<b>Buprenorfiin</b>			
C <sub>max</sub>	1,2-kordne suurenemine	1,1-kordne suurenemine	1,7-kordne suurenemine
AUC <sub>viimane</sub>	Kontrollrühmaga sarnane	1,6-kordne suurenemine	2,8-kordne suurenemine
<b>Naloksoon</b>			
C <sub>max</sub>	Kontrollrühmaga sarnane	2,7-kordne suurenemine	11,3-kordne suurenemine
AUC <sub>viimane</sub>	0,2-kordne suurenemine	3,2-kordne suurenemine	14,0-kordne suurenemine

Kokkuvõttes suurenes buprenorfiini plasmakontsentratsioon raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ligikaudu 3 korda, samas kui naloksooni plasmakontsentratsioon suurenes raske maksafunktsiooniga patsientidel 14 korda.

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Buprenorfiini ja naloksooni kombinatsiooni on uuritud loomadel ägeda ja (rottidel kuni 90 päeva) korduvtoksilisuse uuringutes. Sünergilist toksilisuse tõusu ei täheldatud. Kõrvaltoimed põhinesid opioidagonistide ja/või -antagonistide teadaolevatel farmakoloogilistel toimetel.

Buprenorfiinvesinikkloriidi ja naloksoonvesinikkloriidi kombinatsioon (4 : 1) ei osutunud bakterite mutatsiooni analüüsis (Amesi test) mutageenseks ega *in vitro* inimese lümfotsüütide tsütogeneetilisel analüüsil ja ka rottidel tehtud intravenoosel mikrotooma testil klastogeenseks.

Suukaudselt manustatud buprenorfiini ja naloksooniga (suhe 1: 1) tehtud reproduktsiooniuringud näitasid, et rottidel esines loote surma emaslooma toksilisuse tõttu kõikide annuste korral. Madalaim uuritud annus näitas ekspositsiooni mitmekordistumist 1 x buprenorfiini ja 5 x naloksooni korral inimese maksimaalse raviannuse juures, mis oli arvatud mg/m<sup>2</sup> alusel. Küülikutel ei täheldatud emasloomale toksiliste annuste manustamisel toksilisi toimeid arengule. Rottide ega ka küülikutega tehtud uuringutes ei ole leitud ravimil teratogeenseid toimeid. Buprenorfiini/naloksooniga ei ole tehtud peri- ja postnataalseid uuringuid. Samas põhjustas suurtes annustes buprenorfiini suukaudne manustamine emasloomale tiinuse ja imetamise ajal rasket poegimise kulgu (võimalik, et see oli tingitud buprenorfiini sedatiivsest toimest), suurenenud vastsündinute suremust ja vastsündinud rottidel mõningate neuroloogiliste funktsioonide veidi hilisemat arenemist (püstumisrefleks ja ehmatusreaktsioon).

Buprenorfiini toiduga manustamine annuses 500 ppm või enam põhjustas rottidel emasloomade fertiilsuse langust viljastumissageduse vähenemise näol. Toiduga manustatav annus 100 ppm (kalkuleeritud ekspositsioon ligikaudu 2,4 korda buprenorfiini korral, mis vastab buprenorfiini/naloksooni inimese annusele 24 mg kontsentratsioonikõvera aluse pindala põhjal, naloksooni plasmakontsentratsioon jäi rottidel allapoole määramispiiri) ei kahjustanud emasloomade fertiilsust.

Rottidega läbiviidud kantserogeensusuuringus manustati neile buprenorfiini/naloksooni annustes 7, 30 ja 120 mg/kg ööpäevas, kusjuures kalkuleeritud ekspositsioon oli 3 kuni 75 korda suurem inimese 16 mg ööpäevasest keelealusest annusest arvatuna mg/m<sup>2</sup> alusel. Kõikides annuserühmades esines munandi interstitsiaalrakkude (Leydigi rakkude) healoomuliste adenoomide statistiliselt olulist sagenemist.

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

Makrogool  
Vedel maltitool  
Naturaalne laimi lõhna- ja maitseaine  
Hüpromelloos  
Sidrunhape  
Kaaliumatsesulfaam  
Naatriumtsitraat  
Päikeseloojangukollane (E110)

Trükitint  
Propüleenglükool (E1520)

### 6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikusaeg**

2 aastat

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Ravimkiled on pakitud lapsekindlatesse üksikotikestesse, milles on neli servadest kuumusega suletud kihti – polüetüleenitereftalaadist (PET), väikese tihedusega polüetüleenist (LDPE), alumiiniumfooliumist ja väikese tihedusega polüetüleenist (LDPE).

Pakendi suurused: 7 × 1, 14 × 1 ja 28 × 1 keelealust ravimkilet.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Indivior Europe Limited  
27 Windsor Place  
Dublin 2  
D02 DK44  
Iirimaa

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

Suboxone 4 mg/1 mg keelealune ravimkile  
EU/1/06/359/010 7 × 1 keelealune ravimkile  
EU/1/06/359/011 14 × 1 keelealune ravimkile  
EU/1/06/359/012 28 × 1 keelealune ravimkile

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

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

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26. september 2006

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 16. september 2011

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel

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

## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

**A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Indivior Europe Limited  
27 Windsor Place  
Dublin 2  
D02 DK44  
Iirimaa

**B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

**C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

**D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**



## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**2 mg TUGEVUSEGA 7 ja 28 TABLETTI PAKENDIS**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Suboxone 2 mg/0,5 mg keelealused tabletid  
buprenorfiin/naloksoon

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks keelealune tablett sisaldab 2 mg buprenorfiini (vesinikkloriidina) ja 0,5 mg naloksooni (vesinikkloriidihüdraadina).

**3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosmonohüdraati.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

7 keelealust tabletti  
28 keelealust tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Keelealune  
Ärge neelake tabletti alla.  
Hoidke tabletti keele all kuni selle täieliku lahustumiseni.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Indivior Europe Limited  
27 Windsor Place  
Dublin 2  
D02 DK44  
Iirimaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/06/359/001	7 2 mg keelealust tabletti
EU/1/06/359/002	28 2 mg keelealust tabletti

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Suboxone 2 mg/0,5 mg keelealused tabletid

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood**

Lisatud on 2D-vöökood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL**

**2 mg TUGEVUSEGA 7 ja 28 TABLETTI PAKENDIS**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Suboxone 2 mg/0,5 mg keelealused tabletid  
buprenorfiin/naloksoon

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Indivior Europe Limited

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**8 mg TUGEVUSEGA 7 ja 28 TABLETTI PAKENDIS**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Suboxone 8 mg/2 mg keelealused tabletid  
buprenorfiin/naloksoon

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks keelealune tablett sisaldab 8 mg buprenorfiini (vesinikkloriidina) ja 2 mg naloksooni (vesinikkloriidihüdraadina).

**3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosmonohüdraati.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

7 keelealust tabletti  
28 keelealust tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Keelealune  
Ärge neelake tabletti alla.  
Hoidke tabletti keele all kuni selle täieliku lahustumiseni.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Indivior Europe Limited  
27 Windsor Place  
Dublin 2  
D02 DK44  
Iirimaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/06/359/003	7 8 mg keelealust tabletti
EU/1/06/359/004	28 8 mg keelealust tabletti

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Suboxone 8 mg/2 mg keelealused tabletid

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vötkood**

Lisatud on 2D-vötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL**

**8 mg TUGEVUSEGA 7 ja 28 TABLETTI PAKENDIS**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Suboxone 8 mg/2 mg keelealused tabletid  
buprenorfiin/naloksoon

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Indivior Europe Limited

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****16 mg TUGEVUSEGA 7 ja 28 TABLETTI PAKENDIS****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Suboxone 16 mg/4 mg keelealused tabletid  
buprenorfiin/naloksoon

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks keelealune tablett sisaldab 16 mg buprenorfiini (vesinikkloriidina) ja 4 mg naloksooni (vesinikkloriidihüdraadina).

**3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosmonohüdraati.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

7 keelealust tabletti  
28 keelealust tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Keelealune  
Ärge neelake tabletti alla.  
Hoidke tabletti keele all kuni selle täieliku lahustumiseni.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)****8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED****10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**



**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Indivior Europe Limited  
27 Windsor Place  
Dublin 2  
D02 DK44  
Iirimaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/06/359/005	7 16 mg keelealust tabletti
EU/1/06/359/006	28 16 mg keelealust tabletti

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Suboxone 16 mg/4 mg keelealused tabletid

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL**

**16 mg TUGEVUSEGA 7 ja 28 TABLETTI PAKENDIS**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Suboxone 16 mg/4 mg keelealused tabletid  
buprenorfiin/naloksoon

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Indivior Europe Limited

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**KARP**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Suboxone 2 mg/0,5 mg keelealune ravimkile  
buprenorfiin/naloksoon

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks ravimkile sisaldab 2 mg buprenorfiini (vesinikkloriidina) ja 0,5 mg naloksooni (vesinikkloriidihüdraadina).

### 3. ABIAINED

Sisaldab vedelat maltitooli ja päikeseloojangukollast (E110)  
Lisateavet lugege pakendi infolehest

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Keelealune ravimkile

7 × 1 keelealune ravimkile  
14 × 1 keelealune ravimkile  
28 × 1 keelealune ravimkile

### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Ainult keelealuseks kasutamiseks ja/või bukaalseks kasutamiseks.  
Mitte alla neelata ega närida.

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Indivior Europe Limited  
27 Windsor Place  
Dublin 2  
D02 DK44  
Iirimaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Suboxone 2 mg/0,5 mg keelealune ravimkile

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**KOTIKE**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Suboxone 2 mg/0,5 mg keelealune ravimkile  
buprenorphinum/naloxonum  
buprenorfiin/naloksoon

**2. MANUSTAMISVIIS**

keelealune kasutamine ja/või bukaalne kasutamine

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

1 keelealune ravimkile

**6. MUU**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**KARP**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Suboxone 4 mg/1 mg keelealune ravimkile  
buprenorfiin/naloksoon

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks ravimkile sisaldab 4 mg buprenorfiini (vesinikkloriidina) ja 1 mg naloksooni (vesinikkloriidihüdraadina).

### 3. ABIAINED

Sisaldab vedelat maltitooli ja päikeseloojangukollast (E110)  
Lisateavet lugege pakendi infolehest

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Keelealune ravimkile

7 × 1 keelealune ravimkile  
14 × 1 keelealune ravimkile  
28 × 1 keelealune ravimkile

### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Ainult keelealuseks kasutamiseks ja/või bukaalseks kasutamiseks.  
Mitte alla neelata ega närida.

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Indivior Europe Limited  
27 Windsor Place  
Dublin 2  
D02 DK44  
Iirimaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Suboxone 4 mg/1 mg keelealune ravimkile

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**KOTIKE**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Suboxone 4 mg/1 mg keelealune ravimkile  
buprenorphinum/naloxonum  
buprenorfiin/naloksoon

**2. MANUSTAMISVIIS**

keelealune kasutamine ja/või bukaalne kasutamine

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

1 keelealune ravimkile

**6. MUU**



## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**KARP**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Suboxone 8 mg/2 mg keelealune ravimkile  
buprenorfiin/naloksoon

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks ravimkile sisaldab 8 mg buprenorfiini (vesinikkloriidina) ja 2 mg naloksooni (vesinikkloriidihüdraadina).

### 3. ABIAINED

Sisaldab vedelat maltitooli ja päikeseloojangukollast (E110)  
Lisateavet lugege pakendi infolehest

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Keelealune ravimkile

7 × 1 keelealune ravimkile  
14 × 1 keelealune ravimkile  
28 × 1 keelealune ravimkile

### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Ainult keelealuseks kasutamiseks ja/või bukaalseks kasutamiseks.  
Mitte alla neelata ega närida.

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Indivior Europe Limited  
27 Windsor Place  
Dublin 2  
D02 DK44  
Iirimaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Suboxone 8 mg/2 mg keelealune ravimkile

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**KOTIKE**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Suboxone 8 mg/2 mg keelealune ravimkile  
buprenorphinum/naloxonum  
buprenorfiin/naloksoon

**2. MANUSTAMISVIIS**

keelealune kasutamine ja/või bukaalne kasutamine

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

1 keelealune ravimkile

**6. MUU**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**KARP**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Suboxone 12 mg/3 mg keelealune ravimkile  
buprenorfiin/naloksoon

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks ravimkile sisaldab 12 mg buprenorfiini (vesinikkloriidina) ja 3 mg naloksooni (vesinikkloriidihüdraadina).

### 3. ABIAINED

Sisaldab vedelat maltitooli ja päikeseloojangukollast (E110)  
Lisateavet lugege pakendi infolehest

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Keelealune ravimkile

7 × 1 keelealune ravimkile  
14 × 1 keelealune ravimkile  
28 × 1 keelealune ravimkile

### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Ainult keelealuseks kasutamiseks ja/või bukaalseks kasutamiseks.  
Mitte alla neelata ega närida.

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Indivior Europe Limited  
27 Windsor Place  
Dublin 2  
D02 DK44  
Iirimaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Suboxone 12 mg/3 mg keelealune ravimkile

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**KOTIKE**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Suboxone 12 mg/3 mg keelealune ravimkile  
buprenorphinum/naloxonum  
buprenorfiin/naloksoon

**2. MANUSTAMISVIIS**

keelealune kasutamine ja/või bukaalne kasutamine

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

1 keelealune ravimkile

**6. MUU**

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: Teave kasutajale

**Suboxone 2 mg/0,5 mg keelealused tabletid**

**Suboxone 8 mg/2 mg keelealused tabletid**

**Suboxone 16 mg/4 mg keelealused tabletid**

buprenorfiin/naloksoon

**Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Suboxone ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Suboxone'i võtmist
3. Kuidas Suboxone'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Suboxone'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on Suboxone ja milleks seda kasutatakse

Suboxone'i kasutatakse opioididest (narkootikumid), nagu heroiin või morfiin, tekkinud sõltuvuse raviks ravimisõltlastel, kes on andnud sõltuvuse ravimiseks oma nõusoleku.

Suboxone on mõeldud kasutamiseks täiskasvanutel ja üle 15 aasta vanustel noorukitel, kes saavad ka meditsiinilist, sotsiaalset ja psühholoogilist abi.

#### 2. Mida on vaja teada enne Suboxone'i võtmist

##### Suboxone'i ei tohi võtta

- kui olete buprenorfiini, naloksooni või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on **tõsised hingamisraskused**;
- kui teil on **tõsised maksahäired**;
- kui teil on alkoholimürgistus või esineb alkoholist põhjustatud värinaid, higistamist, ärevust, segaduses olekut või hallutsinatsioone;
- kui te võtate naltreksooni või nalmefeeni alkoholi- või opioidisõltuvuse raviks.

##### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

##### Enne Suboxone'i võtmist pidage nõu oma arstiga:

- kui teil on astma või muud hingamisprobleemid;
- kui teil on maksahäired, näiteks hepatiit;
- kui teil on madal vererõhk;
- kui teil oli hiljuti peavigastus või ajuhaigus;
- kui teil on urineerimishäired (eriti seoses suurenenud eesnäärmeega meestel);
- kui teil on mõni neeruhaigus;



- kui teil on kilpnäärme probleemid;
- kui teil on neeru pealiste koore häire (nt Addisoni tõbi);
- depressioon või muu seisund, mida ravitakse antidepressantidega. Nende ravimite kasutamine koos Suboxone'iga võib põhjustada serotoniinisündroomi, mis võib olla eluohtlik seisund (vt „Muud ravimid ja Suboxone“).

### Tähtsad asjad, mida silmas pidada

- Juhuslikul allaneelamisel või allaneelamise kahtlusel tuleb viivitamata ühendust võtta erakorralise meditsiini osakonnaga.
- **Lisajälgimine**  
Teie arst võib teid hoolikamalt jälgida, kui olete vanem kui 65-aastane.
- **Väärkasutamine ja kuritarvitamine**  
See ravim võib olla retseptiravimeid kuritarvitavate inimeste sihtmärgiks ning seda tuleks kaitseks varguse eest hoida ohutus kohas (vt lõik 5). Ärge andke seda ravimit kellelegi teisele.  
**Ravim võib põhjustada selle isiku surma või teda muul moel kahjustada.**
- **Hingamisraskused**  
Mõned inimesed on surnud hingamispuudulikkuse (võimetus hingata) tõttu, kuna nad kasutasid seda ravimit valesi või võtsid seda koos muude närvisüsteemi depressantidega, nagu alkohol, bensodiasepiinid (trankvilisaatorid) või muud opioideid.  
  
See ravim võib juhuslikul või tahtlikul allaneelamisel põhjustada lastel ja ravimist mittedõltuvatel isikutel rasket, isegi surmavat, hingamisdepressiooni (hingamisraskus).
- **Uneaegne hingamishäire**  
Suboxone võib põhjustada uneaegseid hingamishäireid, sealhulgas unepnoe (hingamiskatkestus une ajal) ja uneaegset hüpokseemiat (madal hapnikutase veres). Sümptomiteks võivad olla une ajal tekkivad hingamisseisakud, õised ärkamised õhupuuduse tõttu, korduvad ärkamised või märkimisväärne unisus päevasel ajal. Kui teie või keegi teine märkab selliseid sümptomeid, võtke ühendust oma arstiga. Teie arst võib kaaluda annuse vähendamist.
- **Sõltuvus**  
See ravim võib tekitada sõltuvust.
- **Ärajätunähud**  
See ravim võib tekitada opioidi ärajätusümptomeid, kui võtate seda liiga ruttu pärast opioide võtmist. Peate seda manustama vähemalt 6 tundi pärast lühitoimelise opioidi (nt morfiin või heroiin) manustamist või vähemalt 24 tundi pärast pikatoimelise opioidi, nagu metadoon, manustamist.  
  
Ärajätunähud võivad tekkida ka siis, kui lõpetate järsku selle ravimi võtmise. Vt lõigus 3 „Ravi lõpetamine“.
- **Maksakahjustus**  
Pärast Suboxone'i võtmist on teada maksakahjustuse tekkimise juhte, seda eriti ravimi väärkasutamise korral. See võib olla seotud ka viirusinfektsioonide (nt krooniline C-hepatiit), alkoholi tarvitamise, anoreksia või teiste maksa kahjustavate ravimite kasutamisega (vt lõik 4).  
**Teie arst võib teile teha regulaarselt vereanalüüse, et jälgida teie maksa seisundit. Teavitage oma arsti, kui teil on enne Suboxone'i võtmist maksaprobleeme.**

- **Vererõhk**  
See ravim võib põhjustada vererõhu järsku langust, mistõttu võib istuvast või lamavast asendist kiirel püstitõusmisel tekkida pearinglus.
- **Raviga mitteseotud haigusseisundite diagnoosimine**  
See ravim võib peita valusümptomeid, mis võiksid aidata mõnda haigust diagnoosida. Öelge oma arstile, et võtate seda ravimit.

### Lapsed ja noorukid

**Ärge** andke seda ravimit **kuni 15 aasta vanustele lastele**. Kui olete 15- kuni 18-aastane, võib teie arst teid ravi ajal hoolikamalt jälgida, sest selle vanuserühma kohta andmed puuduvad.

### Muud ravimid ja Suboxone

Teatage oma arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Mõned ravimid võivad suurendada Suboxone'i kõrvaltoimeid, mis võivad olla tõsised. Ärge võtke Suboxone'i kasutamise ajal arstiga konsulteerimata teisi ravimeid, eriti järgmisi:

- **bensodiasepiinid** (kasutatakse ärevuse või unehäirete raviks), nt diasepaam, temasepaam, alprasolaam. Suboxone'i samaaegne kasutamine sedatiivsete ravimitega, nagu bensodiasepiinid või muud sarnased ravimid, suurendab uimasuse, hingamisraskuste (respiratoorne depressioon) ja kooma tekkimise riski ja võib olla eluohtlik. Seetõttu võib nende samaaegset kasutamist kaaluda ainult sel juhul, kui muid ravivõimalusi ei saa kasutada.  
Kui teie arst määrab teile siiski Suboxone'i koos sedatiivsete ravimitega, peab teie arst samaaegse ravi annust ja kestust vähendama. Rääkige oma arstile kõigist sedatiivsetest ravimitest, mida võtate, ja järgige hoolikalt oma arsti annustamissoovitusi. Teil võib olla kasulik teavitada oma sõpru ja sugulasi eespool loetletud tunnustest ja sümptomitest. Nende sümptomite tekkimisel võtke ühendust oma arstiga;
- **muud ravimid, mis võivad põhjustada unisust ja mida** kasutatakse haiguste, nagu ärevus, unetus, krambid/krambihood, valu, ravimiseks. Sellist tüüpi ravimid vähendavad teie tähelepanuvõimet, raskendades autojuhtimist ja masinate kasutamist. Samuti võivad need põhjustada kesknärvisüsteemi depressiooni, mis on väga tõsine. Sellist tüüpi ravimid on näiteks järgmised:
  - teised opioide sisaldavad ravimid, nagu metadoon, teatavad valuvaigistid ja köharavimid;
  - antidepressandid (kasutatakse depressiooni raviks), nt isokarboksasiid, fenelsiin, selegiliin, tranüültsüpromiin ja valproaat, mis võivad selle ravimi toimet suurendada;
  - sedatiivsed H<sub>1</sub>-retseptori antagonistid (kasutatakse allergiliste reaktsioonide raviks), nt difenhüdramiin ja kloorfenamiin;
  - barbituraadid (kasutatakse uinutamiseks või rahustamiseks), nt fenobarbitaal, sekobarbitaal;
  - trankvilisaatorid (kasutatakse uinutamiseks või rahustamiseks), nt kloraalhüdraat;
- **antidepressandid**, nt moklobemiid, tranüültsüpromiin, tsitalopraam, esitalopraam, fluoksetiin, fluvoksamiin, paroksetiin, sertraliin, duloksetiin, venlafaksiin, amitriptüliin, doksepiin või trimipramiin. Need ravimid võivad tekitada Suboxone'iga koostoimeid ja teil võivad esineda sellised sümptomid nagu lihaste, sh silma liigutavate lihaste tahtmatud korrapärased kokkutõmbed, agiteeritus, hallutsinatsioonid, kooma, liighigistamine, värin, võimendunud refleksid, suurenenud lihasepinge, kehatemperatuur üle 38 °C. Kui teil esineb selliseid sümptomeid, pöörduge oma arsti poole;
- klonidiin (kasutatakse kõrge vererõhu raviks) võib selle ravimi toimet pikendada;
- retroviirusvastased ravimid (kasutatakse HIV raviks), nt ritonaviir, nelfinaviir, indinaviir, võivad selle ravimi toimet suurendada;
- mõned seenevastased ained (kasutatakse seenhaiguste raviks), nt ketokonasool, itrakonasool, teatud antibiootikumid, võivad selle ravimi toimet pikendada;

- Teatavad ravimid võivad Suboxone'i toimet vähendada. Nende hulka kuuluvad epilepsiaravimid (nt karbamasepiin ja fenütoiin) ja tuberkuloosiravimid (rifampitsiin);
- naltreksoon ja nalmefeen (kasutatakse sõltuvushäirete raviks) võivad pärssida Suboxone'i ravitoimet. Neid ei tohi võtta samal ajal Suboxone'iga, sest muidu võivad tekkida äkki pikaajalised ja intensiivsed ärajätunähud.

### **Suboxone koos toidu, joogi ja alkoholiga**

**Ärge tarvitage alkoholi** ravi ajal selle ravimiga. Suboxone'i võtmise ajal alkoholi tarvitamine võib põhjustada uimasust ja suurendada hingamispuudulikkuse tekkimise riski. Ärge sööge ega jooge enne, kui tablett on täielikult lahustunud.

### **Rasedus ja imetamine**

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arstiga. Suboxone'i kasutamisega rasedatel seotud riskid ei ole teada. Teie arst otsustab, kas ravi tuleks jätkata mõne teise ravimiga.

Raseduse, eriti raseduse lõppfaasi ajal võivad ravimid nagu Suboxone põhjustada ravimi ärajätunähte, sh hingamisraskusi, teie vastsündinud lapsel. Need võivad avalduda mitme päeva jooksul pärast sündi.

Kuna buprenorfiin eritub rinnapiima, ärge imetage last Suboxone'i kasutamise ajal.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

**Ärge** juhtige autot, sõitke rattaga, kasutage tööriistu või masinaid ega sooritage ohtlikke tegevusi, **kuni teate, kuidas ravim teile mõjub**. Suboxone võib põhjustada uimasust, pearinglust või mõtlemishäireid. Seda võib sagedamini juhtuda ravi esimestel nädalatel, kui annust muudetakse, kuid samuti alkoholi joomisel või teiste rahustite tarbimisel koos Suboxone'iga.

### **Suboxone sisaldab laktoosi ja naatriumi.**

Ravim sisaldab laktoosi. Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) ühes tablettis, see tähendab, on põhimõtteliselt naatriumivaba.

## **3. Kuidas Suboxone'i võtta**

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Teie ravi määravad ja jälgivad arstid, kellel on ravimisõltuvuse ravimise kogemus.

Teie arst määrab teile sobiva annuse. Arst võib olenevalt teie ravivastusest ravi ajal ravimi annust muuta.

### **Ravi alustamine**

Soovitav algannus täiskasvanutele ja üle 15 aasta vanustele noorukitele on kaks Suboxone 2 mg /0,5 mg keelealust tabletti.

Seda annust võib korrata olenevalt teie vajadustest 1. päeval kuni kaks korda.

Enne Suboxone'i esimese annuse võtmist peaksite tundma selgeid ärajätunähte. Arst ütleb teile, millal peaksite esimese annuse võtma.

- Ravi alustamine Suboxone'iga **heroinisõltuvuse korral**

Kui olete sõltuvuses herooinist või lühitoimelisest opioidist, tuleb Suboxone esimene annus manustada ärajätunähtude tekkimisel, kuid **vähemalt 6 tundi pärast viimast opioidide tarvitamist**.

- Ravi alustamine Suboxone'iga **metadoonisõltuvuse** korral

Kui olete kasutanud metadooni või pikatoimelisi opioide, tuleb nende annust enne ravi alustamist Suboxone'iga vähendada ideaaljuhul alla 30 mg ööpäevas. Suboxone'i esimene annus tuleb võtta ärajätunähtude tekkimisel, kuid **vähemalt 24 tundi pärast viimast metadooni tarvitamist**.

### Suboxone'i võtmine

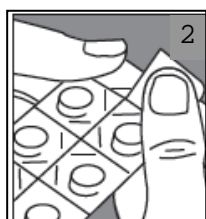
- Võtke ravimit üks kord päevas, asetades tabletid keele alla.
- Hoidke tabletid keele all, kuni nende **täieliku lahustumiseni**. See võib aega võtta 5...10 minutit.
- Ärge närige ega neelake tablette, kuna ravimi toime kaob siis ja teil võivad tekkida ärajätunähud.

Ärge tarvitage enne tableti täielikku lahustumist mingeid toite ega jooke.

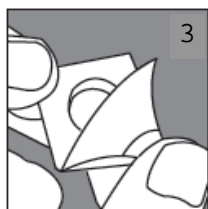
### Kuidas eemaldada tabletti blisterist



1 – Ärge suruge tabletti läbi fooliumi.



2 – Eemaldage blisterist vaid üks osa, tõmmates seda mööda perforeeritud joont.



3 – Tõmmake tableti eemaldamiseks katte lahtisest nurgast foolium eemale.

Kui blister on kahjustunud, visake tablett ära.

### Annuse muutmine ja säilitusravi

Ravi alustamisele järgnevate päevade jooksul võib arst olenevalt teie vajadustest Suboxone'i annust suurendada. Kui tunnete, et Suboxone'i mõju on liiga tugev või liiga nõrk, pidage nõu oma arsti või apteekriga. **Maksimaalne ööpäevane annus on 24 mg buprenorfiini.**

Pärast õnnestunud ravi võite oma arstiga kokku leppida annuse järkjärgulises vähendamises kuni väikseima säilitusannuseni.

## Ravi lõpetamine

Olenevalt teie seisundist võib Suboxone'i annuse vähendamist meditsiinilise järelevalve all jätkata kuni ravi lõpetamiseni.

Ärge muutke ega lõpetage ravi ilma raviarsti nõusolekuta.

### Kui te võtate Suboxone'i rohkem, kui ette nähtud

Pöörduge kohe arsti poole, kui võtate või keegi teine võtab seda ravimit liiga palju.

Suboxone'i **üleannustamine** võib tekitada tõsiseid ja eluohtlikke hingamishäireid.

Üleannustamise sümptomite hulka võivad kuuluda unisus ja koordinatsioonihäired, aeglasemad refleksid, nägemise hägustumine ja/või kõnehäired. Te ei pruugi olla võimeline selgelt mõtlema ning võite hingata normaalsest palju aeglasemalt.

### Kui te unustate Suboxone'i võtta

Teavitage oma arsti annuse vahelejätmisest võimalikult kiiresti.

### Kui te lõpetate Suboxone'i võtmise

Ärge muutke ega lõpetage ravi ilma raviarsti nõusolekuta. **Ravi järsul lõpetamisel võivad tekkida ärajätunähud.**

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

## 4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

**Teatage kohe oma arstile või otsige kiiresti arstiabi**, kui teil tekivad järgmised kõrvaltoimed:

- näo, huulte, keele või kõri turse, mis võib takistada neelamist või hingamist, raske nõgestõbi. Need nähud võivad viidata eluohtlikule allergilisele reaktsioonile;
- unisus ja koordinatsioonihäired, nägemise hägustumine, kõnehäired, võimetus hästi või selgelt mõelda või normaalsest palju aeglasem hingamine.

**Teatage kohe oma arstile** ka sel juhul, kui teil tekivad järgmised kõrvaltoimed:

- tugev väsimus, sügelus naha või silmavalgete kollasusega. Need võivad olla maksakahjustuse sümptomid;
- olematute asjade nägemine või kuulmine (hallutsinatsioonid).

### Suboxone'iga esinevad kõrvaltoimed

<i>Väga sagedad kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)</i>
Unetus (võimetus magada), kõhukinnisus, iiveldus, liigne higistamine, peavalu, ärajätusündroom.
<i>Sagedad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)</i>
Kaalulangus, käte ja jalgade turse, uimasus, ärevus, närvilisus, kipitus, depressioon, vähenenud seksuaaltung, lihaspinge suurenemine, tavatu mõtlemine, suurenenud pisaravool (vesised silmad) või muu pisaravooluga seotud häire, ähmane nägemine, õhetus, kõrgeenenud vererõhk, migreen, vesine eritis ninast, kurguvalu ja valulik neelamine, suurenenud kõha, seedehäired või muu ebamugavustunne kõhus, kõhulahtisus, maksafunktsiooni muutus, kõhupuhitus, oksendamine, lööve, sügelus, nõgestõbi, valu, liigesevalu, lihasvalu, jalakrambid (lihaskrambid), raskused erektsiooni saamise või hoidmisega, uriini muutused, kõhuvalu,

seljavalu, nõrkus, infektsioon, külmavärinad, rindkerevalu, palavik, gripilaadsed sümptomid, üldine ebamugavustunne, juhuslik tähelepanematuses või koordinatsioonihäiretest tingitud vigastus, minestus ja pearinglus.
<i>Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st)</i>
Näärmete (lümfisõlmede) paistetus, agiteeritus, treemor, tavatud unenäod, liigne lihasaktiivsus, depersonalisatsioon (isiksustundekadu), ravimisõltuvus, amneesia (mäluhäired), huvipuudus, ülemäärane heaolutunne, krambid (krambihood), kõnehäire, kitsad pupillid, urineerimishäired, silmapõletik või -infektsioon, kiire või aeglane südametegevus, madal vererõhk, südamepekslemine, südamelihase infarkt, pitsitustunne rinnus, hingeldus, astma, haigutamine, suuvalu ja -haavandid, keele värvuse muutus, akne, nahasõlmed, juuste väljalangemine, kuiv või ketendav nahk, liigesepõletik, kuseteede infektsioon, muutused vereanalüüsides, veri uriinis, ejakulatsioonihäire, menstruatsioonihäired või tupeprobleemid, neerukivid, valgu esinemine uriinis, valulik või raskendatud urineerimine, külma- või kuumatundlikkus, kuumarabandus, isupuudus, vaenulikkus.
<i>Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)</i>
Järsk ärajätusündroom, mida põhjustab Suboxone'i liiga varajane võtmine pärast illegaalsete opioidide kasutamist, ravimi ärajätusündroom vastündinul, aeglane või raskendatud hingamine, maksakahjustus koos kollasusega või ilma, hallutsinatsioonid, näo ja kõri turse või eluohtlikud allergilised reaktsioonid, vererõhu langus istuvast või lamavast asendist püsti tõustes.

Ravimi väärkasutamine selle süstimise teel võib põhjustada ärajätunähte, infektsioone, teisi nahareaktsioone ja potentsiaalselt tõsiseid maksahaigusi (vt „Hoiatused ja ettevaatusabinõud”).

### Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## 5. Kuidas Suboxone'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste ja teiste pereliikmete eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravim ei vaja säilitamisel eritingimusi. Kuid Suboxone võib olla retseptiravimeid kuritarvitavate isikute sihtmärgiks. Hoidke seda ravimit kaitseks varguste eest ohutus kohas.

Hoidke blistrit ohutus kohas.

Ärge kunagi avage blistrit enne ravimi manustamist varem.

Ärge võtke seda ravimit laste nähes.

Juhusliku allaneelamise või allaneelamise kahtluse korral pöörduge kohe erakorralise meditsiini osakonda.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida Suboxone sisaldab

- Toimeained on buprenorfiin ja naloksoon.  
Üks 2 mg/0,5 mg keelealune tablett sisaldab 2 mg buprenorfiini (vesinikkloriidina) ja 0,5 mg naloksooni (vesinikkloriidihüdraadina).  
Üks 8 mg/2 mg keelealune tablett sisaldab 8 mg buprenorfiini (vesinikkloriidina) ja 2 mg naloksooni (vesinikkloriidihüdraadina).

Üks 16 mg/4 mg keelealune tablett sisaldab 16 mg buprenorfiini (vesinikkloriidina) ja 4 mg naloksooni (vesinikkloriidihüdraadina).

- Teised koostisosad on laktoosmonohüdraat, mannitool, maisitärklis, povidoon K30, veevaba sidrunhape, naatriumtsitraat, magneesiumstearaat, kaaliumatsesulfaam ja looduslik sidruni ja laimi lõhna- ja maitseaine.

### **Kuidas Suboxone välja näeb ja pakendi sisu**

Suboxone 2 mg/0,5 mg keelealused tabletid on 6,5 mm suurusel valged, kuusnurksed ja kaksikkumerad ning nende ühel küljel on pimetrükk „N2“.

Suboxone 8 mg/2 mg keelealused tabletid on 11 mm suurusel valged, kuusnurksed ja kaksikkumerad ning nende ühel küljel on pimetrükk „N8“.

Suboxone 16 mg/4 mg keelealused tabletid on 10,5 mm suurusel valged, ümmargused ja kaksikkumerad ning nende ühel küljel on pimetrükk „N16“.

Pakendis on 7 ja 28 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **Müügiloa hoidja ja tootja**

Indivior Europe Limited  
27 Windsor Place  
Dublin 2  
D02 DK44  
Iirimaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

#### **België/Belgique/Belgien**

Indivior Europe Limited  
Tél/Tel: 0800 780 41  
e-mail: [PatientSafetyRow@indivior.com](mailto:PatientSafetyRow@indivior.com)

#### **Lietuva**

Indivior Europe Limited  
Tel: 88003079  
e-mail: [PatientSafetyRoW@indivior.com](mailto:PatientSafetyRoW@indivior.com)

#### **България**

Indivior Europe Limited  
Тел.: 00800 110 4104  
e-mail: [PatientSafetyRoW@indivior.com](mailto:PatientSafetyRoW@indivior.com)

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Indivior Europe Limited  
Tél/Tel: 800 245 43  
e-mail: [PatientSafetyRow@indivior.com](mailto:PatientSafetyRow@indivior.com)

#### **Česká republika**

Indivior Europe Limited  
Tel: 800 143 737  
e-mail: [PatientSafetyRoW@indivior.com](mailto:PatientSafetyRoW@indivior.com)

#### **Magyarország**

Indivior Europe Limited  
Tel.: 6800 19301  
e-mail: [PatientSafetyRoW@indivior.com](mailto:PatientSafetyRoW@indivior.com)

#### **Danmark**

Indivior Europe Limited  
Tlf: 80826653  
e-mail: [PatientSafetyRoW@indivior.com](mailto:PatientSafetyRoW@indivior.com)

#### **Malta**

Indivior Europe Limited  
Tel: 80062185  
e-mail: [PatientSafetyRoW@indivior.com](mailto:PatientSafetyRoW@indivior.com)

#### **Deutschland**

Indivior Europe Limited  
Tel: 0 800 181 3799  
e-mail: [PatientSafetyRoW@indivior.com](mailto:PatientSafetyRoW@indivior.com)

#### **Nederland**

Indivior Europe Limited  
Tel: 0800 022 87 83  
e-mail: [PatientSafetyRow@indivior.com](mailto:PatientSafetyRow@indivior.com)

#### **Eesti**

Indivior Europe Limited  
Tel: 8000041004  
e-mail: [PatientSafetyRoW@indivior.com](mailto:PatientSafetyRoW@indivior.com)

#### **Norge**

Indivior Europe Limited  
Tlf: 80016773  
e-mail: [PatientSafetyRoW@indivior.com](mailto:PatientSafetyRoW@indivior.com)

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Indivior Europe Limited  
Tél: 0800 909 972  
e-mail: [PatientSafetyFrance@indivior.com](mailto:PatientSafetyFrance@indivior.com)

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Indivior Europe Limited  
Tel: 0808 234 9243  
e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

**Infoleht on viimati uuendatud**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu/>



## Pakendi infoleht: Teave kasutajale

**Suboxone 2 mg/0,5 mg keelealune ravimkile**

**Suboxone 4 mg/1 mg keelealune ravimkile**

**Suboxone 8 mg/2 mg keelealune ravimkile**

**Suboxone 12 mg/3 mg keelealune ravimkile**

buprenorfiin/naloksoon  
(buprenorphinum/naloxonum)

### Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Suboxone ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Suboxone'i võtmist
3. Kuidas Suboxone'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Suboxone'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on Suboxone ja milleks seda kasutatakse

Suboxone'i kasutatakse **opioididest (narkootikumid), nagu heroiin või morfiin, tekkinud sõltuvuse raviks patsientidel, kes** on andnud sõltuvuse ravimiseks oma nõusoleku.

Suboxone on mõeldud kasutamiseks **täiskasvanutel ja üle 15 aasta vanustel noorukitel**, kes saavad ka meditsiinilist, sotsiaalset ja psühholoogilist abi.

#### 2. Mida on vaja teada enne Suboxone'i võtmist

##### Suboxone'i ei tohi võtta

- kui olete **buprenorfiini, naloksooni** või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline**;
- kui teil on **tõsised hingamisraskused**;
- kui teil on **tõsised maksahäired**;
- kui teil on **alkoholimürgistus** või esineb alkoholist põhjustatud värinaid, higistamist, ärevust, segaduses olekut või hallutsinatsioone;
- kui te **võtate naltreksooni** või **nalmefeeni** alkoholi- või opioidisõltuvuse raviks.

##### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

##### Enne Suboxone'i võtmist pidage nõu oma arstiga:

- kui teil on astma või muud hingamisprobleemid;
- kui teil on maksahäired, näiteks hepatiit;
- kui teil on madal vererõhk;
- kui teil oli hiljuti peavigastus või ajuhaigus;
- kui teil on urineerimishäired (eriti seoses suurenenud eesnäärmeega meestel);

- kui teil on mõni neeruhaigus;
- kui teil on kilpnäärmeprobleemid;
- kui teil on neerupealiste koore häire (nt Addisoni tõbi);
- depressioon või muu seisund, mida ravitakse antidepressantidega. Nende ravimite kasutamine koos Suboxone'iga võib põhjustada serotoniinisündroomi, mis võib olla eluohtlik seisund (vt „Muud ravimid ja Suboxone“).

### **Tähtsad asjad, mida silmas pidada**

- Juhuslikul allaneelamisel või allaneelamise kahtlusel tuleb viivitamata ühendust võtta erakorralise meditsiini osakonnaga.

- **Lisajälgimine**

Teie arst võib teid hoolikamalt jälgida, kui olete vanem kui 65-aastane.

- **Väärkasutamine ja kuritarvitamine**

See ravim võib olla retseptiravimeid kuritarvitavate inimeste sihtmärgiks ning seda tuleks kaitseks varguse eest hoida ohutus kohas (vt lõik 5). Ärge andke seda ravimit kellelegi teisele.

**Ravim võib põhjustada selle isiku surma või teda muul moel kahjustada.**

- **Hingamisraskused**

Mõned inimesed on surnud hingamispuudulikkuse (võimetus hingata) tõttu, kuna nad kasutasid seda ravimit valesti või võtsid seda koos muude närvisüsteemi depressantidega, nagu alkohol, bensodiasepiinid (trankvilisaatorid) või muud opioideid.

See ravim võib juhuslikul või tahtlikul allaneelamisel põhjustada lastel ja ravimist mittesõltuvatel isikutel rasket, isegi surmavat, hingamisdepressiooni (hingamisraskus).

- **Uneaegne hingamishäire**

Suboxone võib põhjustada uneaegseid hingamishäireid, sealhulgas unepnoed (hingamiskatkestus une ajal) ja uneaegset hüpokseemiat (madal hapnikutase veres). Sümptomiteks võivad olla une ajal tekkivad hingamisseisakud, öised ärkamised õhupuuduse tõttu, korduvad ärkamised või märkimisväärne unisus päevasel ajal. Kui teie või keegi teine märkab selliseid sümptomeid, võtke ühendust oma arstiga. Teie arst võib kaaluda annuse vähendamist.

- **Sõltuvus**

See ravim võib tekitada sõltuvust.

- **Ärajätunähud**

See ravim võib tekitada opioidi ärajätusümptomeid, kui võtate seda liiga ruttu pärast opioide võtmist. Peate seda manustama vähemalt 6 tundi pärast lühitoimelise opioidi (nt morfiin või heroiin) manustamist või vähemalt 24 tundi pärast pikatoimelise opioidi, nagu metadon, manustamist.

Ärajätunähud võivad tekkida ka siis, kui lõpetate järsku selle ravimi võtmise. Vt lõigus 3 „Ravi lõpetamine“.

- **Maksakahjustus**

Pärast Suboxone'i võtmist on teada maksakahjustuse tekkimise juhte, seda eriti ravimi väärkasutamise korral. See võib olla seotud ka viirusinfektsioonide (nt krooniline C-hepatiit), alkoholi tarvitamise, anoreksia või teiste maksa kahjustavate ravimite kasutamisega (vt lõik 4).

**Teie arst võib teile teha regulaarselt vereanalüüse, et jälgida teie maksa seisundit.**

**Teavitage oma arsti, kui teil on enne Suboxone'i võtmist maksaprobleeme.**

- **Vererõhk**  
See ravim võib põhjustada vererõhu järsku langust, mistõttu võib istuvast või lamavast asendist kiirel püstitõusmisel tekkida pearinglus.
- **Raviga mitteseotud haigusseisundite diagnoosimine**  
  
See ravim võib peita valusümptomeid, mis võiksid aidata mõnda haigust diagnoosida. Öelge oma arstile, et võtate seda ravimit.

### Lapsed ja noorukid

**Ärge** andke seda ravimit **kuni 15 aasta vanustele lastele**. Kui olete 15- kuni 18-aastane, võib teie arst teid ravi ajal hoolikamalt jälgida, sest selle vanuserühma kohta andmed puuduvad.

### Muud ravimid ja Suboxone

Teatage oma arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Mõned ravimid võivad suurendada Suboxone'i kõrvaltoimeid, mis võivad olla tõsised. Ärge võtke Suboxone'i kasutamise ajal arstiga konsulteerimata teisi ravimeid, eriti järgmisi:

- **bensodiasepiinid** (kasutatakse ärevuse või unehäirete raviks), nt diasepaam, temasepaam, alprasolaam. Suboxone'i samaaegne kasutamine sedatiivsete ravimitega, nagu bensodiasepiinid või muud sarnased ravimid, suurendab uimasuse, hingamisraskuste (respiratoorne depressioon) ja kooma tekkimise riski ja võib olla eluohtlik. Seetõttu võib nende samaaegset kasutamist kaaluda ainult sel juhul, kui muid ravivõimalusi ei saa kasutada.  
Kui teie arst määrab teile siiski Suboxone'i koos sedatiivsete ravimitega, peab teie arst samaaegse ravi annust ja kestust vähendama.  
Rääkige oma arstile kõigist sedatiivsetest ravimitest, mida võtate, ja järgige hoolikalt oma arsti annustamissoovitusi. Teil võib olla kasulik teavitada oma sõpru ja sugulasi eespool loetletud tunnustest ja sümptomitest. Nende sümptomite tekkimisel võtke ühendust oma arstiga;
- **Muud ravimid, mis võivad põhjustada unisust ja mida** kasutatakse haiguste, nagu ärevus, unetus, krambid/krambihood, valu, ravimiseks. Sellist tüüpi ravimid vähendavad teie tähelepanuvõimet, raskendades autojuhtimist ja masinate kasutamist. Samuti võivad need põhjustada kesknärvisüsteemi depressiooni, mis on väga tõsine. Sellist tüüpi ravimid on näiteks järgmised:
  - teised opioide sisaldavad ravimid, nagu metadoon, teatavad valuvaigistid ja köharavimid;
  - antidepressandid (kasutatakse depressiooni raviks), nt isokarboksasiid, fenelsiin, selegiliin, tranüültsüpromiin ja valproaat, mis võivad selle ravimi toimet suurendada;
  - sedatiivsed H1-retseptori antagonistid (kasutatakse allergiliste reaktsioonide raviks), nt difenhüdramiin ja kloorfenamiin;
  - barbituraadid (kasutatakse uinutamiseks või rahustamiseks), nt fenobarbitaal, sekobarbitaal;
  - trankvilisaatorid (kasutatakse uinutamiseks või rahustamiseks), nt kloraalhüdraat;
- **antidepressandid**, nt moklobemiid, tranüültsüpromiin, tsitalopraam, estsitalopraam, fluoksetiin, fluvoksamiin, paroksetiin, sertraliin, duloksetiin, venlafaksiin, amitriptüliin, doksepiin või trimipramiin. Need ravimid võivad tekitada Suboxone'iga koostoimeid ja teil võivad esineda sellised sümptomid nagu lihaste, sh silma liigutavate lihaste tahtmatud korrapärased kokkutõmbed, agiteeritus, hallutsinatsioonid, kooma, liighigistamine, värin, võimendunud refleksid, suurenenud lihasepinge, kehatemperatuur üle 38 °C. Kui teil esineb selliseid sümptomeid, pöörduge oma arsti poole.
- klonidiin (kasutatakse kõrge vererõhu raviks) võib selle ravimi toimet pikendada;
- retroviirusvastased ravimid (kasutatakse HIV raviks), nt ritonaviir, nelfinaviir, indinaviir, võivad selle ravimi toimet suurendada;

- mõned seenevastased ained (kasutatakse seenhaiguste raviks), nt ketokonasool, itrakonasool, teatud antibiootikumid, võivad selle ravimi toimet pikendada.
- Teatavad ravimid võivad Suboxone'i toimet vähendada. Nende hulka kuuluvad epilepsiaravimid (nt karbamasepiin ja fenütoiin) ja tuberkuloosiravimid (rifampitsiin);
- naltreksoon ja nalmefeen (kasutatakse sõltuvushäirete raviks) võivad pärssida Suboxone'i ravitoimet. Neid ei tohi võtta samal ajal Suboxone'iga, sest muidu võivad tekkida äkki pikaajalised ja intensiivsed ärajätunähud.

### **Suboxone koos toidu, joogi ja alkoholiga**

**Ärge tarvitage alkoholi** ravi ajal selle ravimiga. Suboxone'i võtmise ajal alkoholi tarvitamine võib põhjustada uimasust ja suurendada hingamispuudulikkuse tekkimise riski. Ärge sööge ega jooge enne, kui ravimkile on täielikult lahustunud.

### **Rasedus, imetamine ja viljakus**

Õelge oma arstile, kui te olete rase või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda. Suboxone'i kasutamisega rasedatel seotud riskid ei ole teada. Teie arst otsustab, kas ravi tuleks jätkata mõne teise ravimiga.

Raseduse, eriti raseduse lõppfaasi ajal võivad ravimid nagu Suboxone põhjustada ravimi ärajätunähte, sh hingamisraskusi, teie vastündinud lapsel. Need võivad avalduda mitme päeva jooksul pärast sündi.

Kuna buprenorfiin eritub rinnapiima, ärge imetage last Suboxone'i kasutamise ajal.

Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

**Ärge** juhtige autot, sõitke rattaga, kasutage tööriistu või masinaid ega sooritage ohtlikke tegevusi, **kuni teate, kuidas ravim teile mõjub**. Suboxone võib põhjustada uimasust, pearinglust või mõtlemishäireid. Seda võib sagedamini juhtuda ravi esimestel nädalatel, kui annust muudetakse, kuid samuti alkoholi joomisel või teiste rahustite tarbimisel koos Suboxone'iga.

### **Suboxone sisaldab maltitooli, päikeseloojangukollast (E110) ja naatriumi.**

Suboxone sisaldab vedelat maltitooli. Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

Suboxone sisaldab päikeseloojangukollast (E110), mis võib tekitada allergilisi reaktsioone.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) ühes ravimkiles, see tähendab põhimõtteliselt naatriumivaba.

## **3. Kuidas Suboxone'i võtta**

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Teie ravi määravad ja jälgivad arstid, kellel on ravimisõltuvuse ravimise kogemus.

Teie arst määrab teile sobiva annuse. Arst võib olenevalt teie ravivastusest ravi ajal ravimi annust muuta.

### **Ravi alustamine**

Soovitav algannus täiskasvanutele ja üle 15 aasta vanustele noorukitele on kaks Suboxone 2 mg /0,5 mg keelealust ravimkilet või üks Suboxone 4 mg /1 mg keelealune ravimkile.

Seda annust võib korrata olenevalt teie vajadustest 1. päeval kuni kaks korda.

Enne Suboxone'i esimese annuse võtmist peaksite tundma selgeid ärajätunähte. Arst ütleb teile, millal peaksite esimese annuse võtma.

- Ravi alustamine Suboxone'iga **heroinisõltuvuse korral**

Kui olete sõltuvuses heroiinist või lühitoimelisest opioidist, tuleb Suboxone esimene annus manustada ärajätunähtude tekkimisel, kuid **vähemalt 6 tundi pärast viimast opioidide tarvitamist**.

- Ravi alustamine Suboxone'iga **metadoonisõltuvuse korral**

Kui olete kasutanud metadooni või pikatoimelisi opioide, tuleb nende annust enne ravi alustamist Suboxone'iga vähendada ideaaljuhul alla 30 mg ööpäevas. Suboxone'i esimene annus tuleb võtta ärajätunähtude tekkimisel, kuid **vähemalt 24 tundi pärast viimast metadooni tarvitamist**.

**Annuse muutmine ja säilitusravi** Ravi alustamisele järgnevatel päevadel võib arst olenevalt teie vajadustest Suboxone'i annust suurendada. Kui tunnete, et Suboxone'i mõju on liiga tugev või liiga nõrk, pidage nõu oma arsti või apteekriga. **Maksimaalne ööpäevane annus on 24 mg buprenorfiini.**

Pärast õnnestunud ravi võite oma arstiga kokku leppida annuse järkjärgulises vähendamises kuni väikseima säilitusannuseni.

#### Suboxone'i võtmine

- Võtke annus üks kord ööpäevas, ligikaudu samal ajal.
- Soovitav on enne ravimkile võtmist suud niisutada.
- Asetage keelealune ravimkile keele alla (keelealune kasutamine) või põske (bukaalne kasutamine), vastavalt arsti juhistele. Veenduge, et ravimkiled ei kattu.
- Hoidke ravimkiled keele all või põses paigal kuni nende **täieliku lahustumiseni**.
- **Ärge närige ega neelake** ravimkilet, kuna siis ravimi toime kaob ja teil võivad tekkida ärajätunähud.
- Ärge enne ravimkile täielikku lahustumist midagi sööge ega jooge.
- Ärge jagage ravimkilet osadeks ega väiksemateks annusteks.

#### Kuidas ravimkilet kotikesest välja võtta

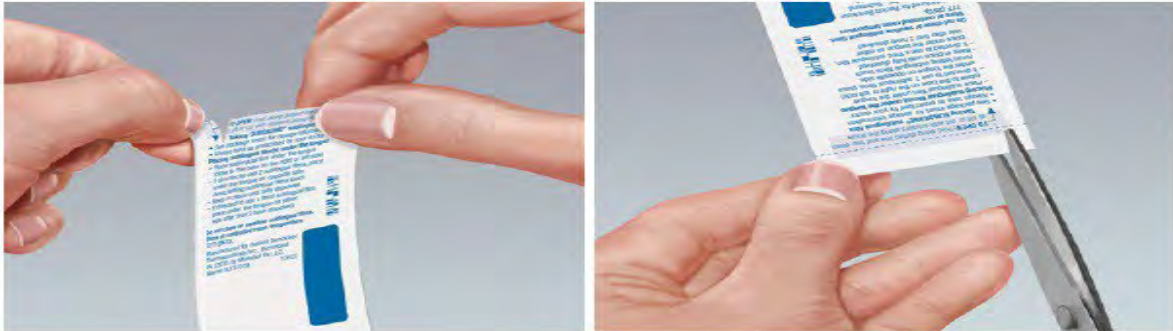
Iga Suboxone ravimkile on pakitud lastekindlasse kotikesse. Ärge avage kotikest enne, kui olete valmis seda kasutama.

Kotikese avamiseks leidke kotikese ülemisel serval kulgev punktiirjoon ja voltige kotikese serv piki punktiirjoont (vt joonis 1).



Joonis 1

- Kotikese voltimisel piki punktiirjoont tuleb esile kotikese volditud serva läbiv sälk, mille võib siis noole suunas lahti rebida.
- Kotikese võib ka kääridega piki noolt lahti lõigata (vt joonis 2).



**Joonis 2**

Kui kotike on kahjustunud, visake ravimkile ära.

**Kuidas ravimkilet keele alla panna (keelealune kasutamine):**

Kõigepealt jooge suu niisutamiseks vett. See aitab ravimkilel kergemini lahustuda. Seejärel võtke ravimkile kahest välisservast kahe sõrmega kinni ja asetage ravimkile keele alla kida lähedale, kas vasakule või paremale poole (vt joonis 3).



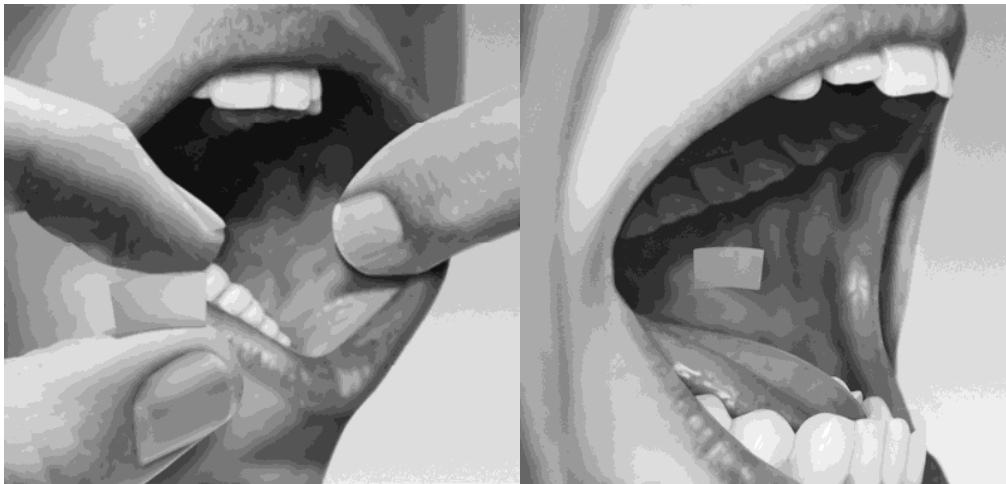
**Joonis 3**

Kui arst on andnud juhise võtta korraga kaks ravimkilet, asetage teine ravimkile keele alla teisele poole. Veenduge, et ravimkiled ei kattu

Kui arst annab juhise võtta ka kolmas ravimkile, asetage see keele alla ükskõik kummale poole pärast kahe esimese ravimkile lahustumist.

**Kuidas ravimkilet põske asetada (bukaalne kasutamine):**

Jooge suu niisutamiseks vett. Võtke ravimkile kahest välisservast kahe sõrmega kinni ja asetage üks ravimkile parema või vasaku põse siseküljele (vt joonis 4).



#### Joonis 4

Kui arst on andnud juhise võtta korraga kaks ravimkilet, asetage teine ravimkile teise põse siseküljele; see tagab, et ravimkiled ei kattu. Kui arst annab juhise võtta ka kolmas ravimkile, asetage see parema või vasaku põse siseküljele pärast kahe esimese ravimkile lahustumist.

#### **Kui te võtate Suboxone'i rohkem, kui ette nähtud**

**Pöörduge kohe arsti poole**, kui võtate või keegi teine võtab seda ravimit liiga palju. Suboxone'i üleannustamine võib tekitada tõsiseid ja eluohtlikke hingamishäireid.

Üleannustamise sümptomite hulka võivad kuuluda unisus ja koordinatsioonihäired, aeglasemad refleksid, nägemise hägustumine ja/või kõnehäired. Te ei pruugi olla võimeline selgelt mõtlema ning võite hingata normaalsest palju aeglasemalt.

#### **Kui te unustate Suboxone'i võtta**

Teavitage oma arsti annuse vahelejätmisest võimalikult kiiresti.

#### **Kui te lõpetate Suboxone'i võtmise**

**Ravi järsul lõpetamisel võivad tekkida ärajätunähud.** Olenevalt teie seisundist võib Suboxone'i annuse vähendamist meditsiinilise järelevalve all jätkata kuni ravi lõpetamiseni. Ärge muutke ega lõpetage ravi ilma raviarsti nõusolekuta.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Teatage kohe oma arstile või otsige kiiresti arstiabi, kui teil tekivad järgmised kõrvaltoimed:

- näo, huulte, keele või kõri turse, mis võib takistada neelamist või hingamist, raske nõgestõbi. Need nähud võivad viidata eluohtlikule allergilisele reaktsioonile;
- unisus ja koordinatsioonihäired, nägemise hägustumine, kõnehäired, võimetus hästi või selgelt mõelda või normaalsest palju aeglasem hingamine;
- tugev väsimus, sügelus naha või silmavalgete kollasusega. Need võivad olla maksakahjustuse sümptomid;
- olematute asjade nägemine või kuulmine (hallutsinatsioonid).

<b>Väga sagedad kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui 1 kasutajal 10-st)</b>
Unetus; kõhukinnisus; iiveldus; ülemäärane higistamine; peavalu; ravimi ärajätusündroom.
<b>Sagedad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)</b>
Kehakaalu langus; käte ja jalgade turse; uimasus, ärevus; närvilisus; kipitustunne; depressioon; sugutungi vähenemine; lihaspinge suurenemine; ebanormaalne mõtlemine; suurenenud pisaravool (silmade vesisus) või muud pisaravoolu häired; õhetus; vererõhu tõus; migreen; eritis ninast; kõrivalu ja neelamise valulikkus; kõha tugevnemine; seedehäire või muu ebamugavustunne kõhu piirkonnas; kõhulahtisus; suu punetus; maksafunktsiooni kõrvalekalle; kõhupuhitus; oksendamine; lööve; sügelus; nõgestõbi; valu; liigesevalu; lihasevalu; lihaskrambid (lihasspasmid); raskused erektsiooni saamisel või hoidmisel; uriini kõrvalekalded; kõhuvalu; seljavalu; nõrkus; infektsioon; külmavärinad; valu rinnus; palavik; gripilaadsed sümptomid; üldine ebamugavustunne; tähelepanu- või koordinatsioonihäirest põhjustatud juhuslik vigastus; minestamine; pearinglus.
<b>Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st)</b>
Lümfisõlmede turse; agiteeritus; treemor; ebatavalised unenäod; ülemäärane lihastegevus; depersonalisatsioon (enesega kontakti kaotamine); ravimisõltuvus; amneesia (mäluhäire); huvipuudus; tähelepanuhäired; liigne heaolutunne; krambid (krambihood); kõnehäired; pupillide väiksemaks muutumine; urineerimisraskused; nägemise hägustumine; silmapõletik või -infektsioon; kiire või aeglane südametegevus; madal vererõhk; südamepekslemine; südameinfarkt; pitsitustunne rinnus; õhupuudus; astma; haigutamine; suuhäired (haavandid, villid, tuimus, kipitustunne, turse või valu); keele värvuse muutus või valu; akne; nahasõlm; juuste väljalangemine; naha kuivus või ketendus; liigesepõletik; kuseteede infektsioon; vereanalüüsides kõrvalekalded; vere sisaldumine uriinis; ebanormaalne ejakulatsioon; menstruaalsioonihäired või tupeprobleemid; neerukivid; valgu sisaldumine uriinis; valulik või raskendatud urineerimine; kuuma- või külmatundlikkus; kuumarabandus; allergiline reaktsioon; isutus; vaenulikkus; mürgistus.
<b>Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)</b>
Järsk ärajätusündroom, mida põhjustab Suboxone'i liiga varajane võtmine pärast illegaalsete opioidide kasutamist; ravimi ärajätusündroom vastsündinul; aeglane või raskendatud hingamine; maksakahjustus kollatõvega või ilma; hallutsinatsioonid; näo ja kõri turse või eluohtlikud allergilised reaktsioonid; vererõhu langus kehaasendi muutmisel istuvast või lamavast asendist püstisesse, põhjustab pearinglust; ärritus või põletik suus, sealhulgas keele all.

Ravimi väärkasutamine selle süstimise teel võib põhjustada ärajätunähte, infektsioone, teisi nahareaktsioone ja potentsiaalselt tõsiseid maksahaigusi (vt „Hoiatused ja ettevaatusabinõud”).

### **Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas Suboxone'i säilitada**

Hoidke seda ravimit laste ja teiste pereliikmete eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja kotikesel. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Suboxone võib olla retseptiravimeid kuritarvitavate isikute sihtmärgiks. Hoidke seda ravimit kaitseks varguste eest ohutus kohas.

Hoidke kotikest ohutus kohas.

Ärge kunagi avage kotikest enne ravimi manustamist varem.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.



## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida Suboxone sisaldab

- Toimeained on buprenorfiin ja naloksoon.  
Üks 2 mg/0,5 mg ravimkile sisaldab 2 mg buprenorfiini (vesinikkloriidina) ja 0,5 mg naloksooni (vesinikkloriidihüdraadina).  
Üks 4 mg/1 mg ravimkile sisaldab 4 mg buprenorfiini (vesinikkloriidina) ja 1 mg naloksooni (vesinikkloriidihüdraadina).  
Üks 8 mg/2 mg ravimkile sisaldab 8 mg buprenorfiini (vesinikkloriidina) ja 2 mg naloksooni (vesinikkloriidihüdraadina).  
Üks 12 mg/3 mg ravimkile sisaldab 12 mg buprenorfiini (vesinikkloriidina) ja 3 mg naloksooni (vesinikkloriidihüdraadina).
- Teised koostisosad on makrogool, vedel maltitool, naturaalne laimi lõhna- ja maitseaine, hüpromelloos, sidrunhape, kaaliumatsesulfaam, naatriumtsitraat, päikeseloojangukollane (E110) ja valge tint.

### Kuidas Suboxone välja näeb ja pakendi sisu

Suboxone 2 mg/0,5 mg keelealused ravimkiled on oranžid nelinurksed ravimkiled nominaalmõõtmega 22,0 mm × 12,8 mm, millele on valge tindiga trükitud 'N2'.

Suboxone 4 mg/1 mg keelealused ravimkiled on oranžid nelinurksed ravimkiled nominaalmõõtmega 22,0 mm × 25,6 mm, millele on valge tindiga trükitud 'N4'.

Suboxone 8 mg/2 mg keelealused ravimkiled on oranžid nelinurksed ravimkiled nominaalmõõtmega 22,0 mm × 12,8 mm, millele on valge tindiga pressitud 'N8'.

Suboxone 12 mg/3 mg keelealused ravimkiled on oranžid nelinurksed ravimkiled nominaalmõõtmega 22,0 mm × 19,2 mm, millele on valge tindiga trükitud 'N12'.

Ravimkiled on pakitud ühekaupa kotikestesse.

Pakendi suurused: karbid, milles on 7 × 1, 14 × 1 ja 28 × 1 ravimkilet.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### Müügiloa hoidja ja tootja

Indivior Europe Limited  
27 Windsor Place  
Dublin 2  
D02 DK44  
Iirimaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

#### België/Belgique/Belgien

Indivior Europe Limited  
Tél/Tel: 0800 780 41  
e-mail: [PatientSafetyRow@indivior.com](mailto:PatientSafetyRow@indivior.com)

#### Lietuva

Indivior Europe Limited  
Tel: 88003079  
e-mail: [PatientSafetyRoW@indivior.com](mailto:PatientSafetyRoW@indivior.com)

#### България

Indivior Europe Limited  
Тел.: 00800 110 4104  
e-mail: [PatientSafetyRoW@indivior.com](mailto:PatientSafetyRoW@indivior.com)

#### Luxembourg/Luxemburg

Indivior Europe Limited  
Tél/Tel: 800 245 43  
e-mail: [PatientSafetyRow@indivior.com](mailto:PatientSafetyRow@indivior.com)

**Česká republika**

Indivior Europe Limited  
Tel: 800 143 737  
e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

**Danmark**

Indivior Europe Limited  
Tlf: 80826653  
e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

**Deutschland**

Indivior Europe Limited  
Tel: 0 800 181 3799  
e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Indivior Europe Limited  
Tél: 0800 909 972  
e-mail: [PatientSafetyFrance@indivior.com](mailto:PatientSafetyFrance@indivior.com)

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

Indivior Europe Limited  
Tel: 0800 022 87 83  
e-mail: [PatientSafetyRow@indivior.com](mailto:PatientSafetyRow@indivior.com)

**Norge**

Indivior Europe Limited  
Tlf: 80016773  
e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

Indivior Europe Limited

Τηλ: 80091515

e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

**Sverige**

Indivior Europe Limited

Tel: 020791680

e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

**Latvija**

Indivior Europe Limited

Tel: 800 05612

e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Indivior Europe Limited

Tel: 0808 234 9243

e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

**Infoleht on viimati uuendatud {kuu AAAA}.**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu/>