

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Suboxone 2 mg/0,5 mg comprimidos sublinguais
Suboxone 8 mg/2 mg comprimidos sublinguais
Suboxone 16 mg/4 mg comprimidos sublinguais

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Suboxone 2 mg/0,5 mg comprimidos sublinguais

Cada comprimido sublingual contém 2 mg de buprenorfina (sob a forma de cloridrato) e 0,5 mg de naloxona (sob a forma de cloridrato di-hidratado).

Excipientes com efeito conhecido:

Cada comprimido sublingual contém 42 mg de lactose (sob a forma mono-hidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

Suboxone 8 mg/2 mg comprimidos sublinguais

Cada comprimido sublingual contém 8 mg de buprenorfina (sob a forma de cloridrato) e 2 mg de naloxona (sob a forma de cloridrato di-hidratado).

Excipientes com efeito conhecido:

Cada comprimido sublingual contém 168 mg de lactose (sob a forma mono-hidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

Suboxone 16 mg/4 mg comprimidos sublinguais

Cada comprimido sublingual contém 16 mg de buprenorfina (sob a forma de cloridrato) e 4 mg de naloxona (sob a forma de cloridrato di-hidratado).

Excipientes com efeito conhecido:

Cada comprimido sublingual contém 156,64 mg de lactose (sob a forma mono-hidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido sublingual

Suboxone 2 mg/0,5 mg comprimidos sublinguais

Comprimidos biconvexos, hexagonais, de cor branca, com 6,5 mm, com a impressão "N2" num dos lados.

Suboxone 8 mg/2 mg comprimidos sublinguais

Comprimidos biconvexos, hexagonais, de cor branca, com 11 mm, com a impressão "N8" num dos lados.

Suboxone 16 mg/4 mg comprimidos sublinguais

Comprimidos biconvexos, redondos, de cor branca, com 10,5 mm, com a impressão "N16" num dos lados.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento de substituição da dependência de opioides, no contexto multidisciplinar de um tratamento médico, social e psicológico. O objetivo do componente naloxona é impedir o uso indevido por via intravenosa. Suboxone é indicado em adultos e adolescentes com mais de 15 anos de idade que tenham concordado em serem submetidos a tratamento da toxicod dependência.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento tem de ser efetuado sob a supervisão de um médico experiente no controlo e tratamento da dependência/toxicodependência de opioides.

Precauções a tomar antes da indução

Antes do início do tratamento, deverá ter-se em consideração o tipo de dependência de opioides (ou seja, opioide de ação prolongada ou de ação rápida), o período de tempo decorrido desde a última utilização de opioides e o grau de dependência de opioides. Para evitar a precipitação de privação, deve efetuar-se a indução com buprenorfina/naloxona ou apenas com buprenorfina quando forem evidentes sinais claros e objetivos de privação (demonstrado por uma classificação na Escala Clínica de Privação de Opioides, COWS [*Clinical Opioid Withdrawal Scale*] validada indicando uma privação ligeira a moderada).

- No caso de doentes dependentes de heroína e de opioides de ação rápida, a primeira dose de buprenorfina/naloxona tem de ser tomada quando surgem os sinais de privação, mas não antes de ter decorrido um período de 6 horas após a última utilização de opioides pelo doente.
- No caso de doentes medicados com metadona, tem de se reduzir a dose de metadona para um máximo de 30 mg/dia antes de se iniciar a terapêutica com buprenorfina/naloxona. Deve ter-se em consideração a semivida longa da metadona quando se inicia a terapêutica com buprenorfina/naloxona. A primeira dose de buprenorfina/naloxona deve ser tomada apenas quando surgem os sinais de privação, mas não antes de ter decorrido um período de 24 horas após a última utilização de metadona pelo doente. A buprenorfina pode precipitar sintomas de privação em doentes dependentes da metadona.

Posologia

Terapêutica inicial (indução)

A dose inicial recomendada em adultos e adolescentes com mais de 15 anos de idade é de 4 mg/1 mg e pode ser repetida até uma dose máxima de 12 mg/3 mg no dia 1, de modo a minimizar sintomas de privação desnecessários e a reter o doente em tratamento.

Durante o início do tratamento, recomenda-se que seja efetuada a supervisão diária da administração das doses para assegurar a colocação sublingual correta da dose e para observar a resposta do doente ao tratamento, como orientação para a titulação eficaz da dose de acordo com o efeito clínico.

Estabilização da dose e terapêutica de manutenção

Após a indução do tratamento no dia 1, o doente tem de ser rapidamente estabilizado numa dose de manutenção adequada através de titulação para se obter uma dose que mantenha o doente em tratamento e suprima os efeitos da privação de opioides, e que é orientada pela reavaliação do estado clínico e psicológico do doente. A dose diária única máxima não deve exceder 24 mg de buprenorfina.

Durante a terapêutica de manutenção, poderá ser necessário reestabilizar periodicamente o doente numa nova dose de manutenção em resposta a uma mudança das necessidades do doente.

Menos do que uma dose diária

Depois de se ter obtido uma estabilização satisfatória, a frequência da administração de Suboxone pode ser diminuída para uma administração em dias alternados de uma dose equivalente a duas vezes a dose diária titulada individualmente. Por exemplo, pode administrar-se a um doente que tenha sido estabilizado numa dose diária de 8 mg/2 mg, uma dose de 16 mg/4 mg em dias alternados, não sendo administrada nenhuma dose nos dias intercalares. Em alguns doentes, depois de se ter obtido uma estabilização satisfatória, a frequência da administração de Suboxone pode ser diminuída para uma administração 3 vezes por semana (por exemplo, segunda-feira, quarta-feira e sexta-feira). A dose administrada à segunda-feira e à quarta-feira deve ser equivalente a duas vezes a dose diária titulada individualmente, e a dose administrada à sexta-feira deve ser equivalente a três vezes a dose diária titulada individualmente, não sendo administrada nenhuma dose nos dias intercalares. Contudo, a dose administrada em qualquer um dos dias não deve exceder 24 mg. Este regime pode não ser adequado para doentes que necessitem de uma dose diária titulada para > 8 mg/dia.

Suspensão do tratamento

Depois de se ter obtido uma estabilização satisfatória, se o doente concordar, a posologia pode ser reduzida gradualmente para uma dose de manutenção mais baixa; nalguns casos favoráveis, o tratamento pode ser descontinuado. A disponibilidade do comprimido sublingual em doses de 2 mg/0,5 mg e 8 mg/2 mg permite uma titulação decrescente da dose. Em doentes que possam requerer uma dose mais baixa de buprenorfina, pode utilizar-se o comprimido sublingual de buprenorfina de 0,4 mg. Os doentes devem ser monitorizados após a suspensão do tratamento devido ao potencial de recidiva.

Mudança entre buprenorfina e buprenorfina/naloxona

Quando utilizadas por via sublingual, a buprenorfina/naloxona e a buprenorfina têm efeitos clínicos semelhantes e são permutáveis; contudo, antes de mudar entre buprenorfina/naloxona e buprenorfina, o prescriptor e o doente devem concordar com a mudança, e o doente deve ser monitorizado caso seja necessário efetuar um reajuste da dose.

Mudança entre comprimido sublingual e película sublingual (se aplicável)

Os doentes que estejam a ser submetidos a uma mudança entre Suboxone comprimidos sublinguais e Suboxone película, devem iniciar o tratamento com a mesma dose do medicamento que estava a ser anteriormente administrado. Contudo, podem ser necessários ajustes posológicos quando se efetua uma mudança entre medicamentos. Devido à biodisponibilidade relativa potencialmente maior de Suboxone película em comparação com a de Suboxone comprimidos sublinguais, os doentes que mudam dos comprimidos sublinguais para a película deverão ser monitorizados para deteção de uma sobredosagem. Aqueles que mudam da película para os comprimidos sublinguais deverão ser monitorizados para deteção de sinais de privação ou de outras indicações de subdosagem. Em estudos clínicos, não se demonstrou de forma consistente que a farmacocinética de Suboxone película fosse similar às dosagens respetivas de Suboxone comprimidos sublinguais, assim como às associações (ver secção 5.2). Se o doente for submetido a uma mudança entre Suboxone película e Suboxone comprimidos sublinguais, deverá ser monitorizado caso seja necessário efetuar um reajuste da dose. Não se aconselha a combinação de formulações diferentes ou a alternância entre formulações em película e comprimidos sublinguais.

Populações especiais

Idosos

A segurança e eficácia de buprenorfina/naloxona em doentes idosos com mais de 65 anos de idade não foram estabelecidas. Não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

Compromisso hepático

Como a farmacocinética de buprenorfina/naloxona pode sofrer alterações em doentes com compromisso hepático, recomenda-se a administração de doses iniciais mais baixas e uma titulação cuidadosa da dose em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado. A associação buprenorfina/naloxona é contraindicada em doentes com compromisso hepático grave (ver secções 4.3 e 5.2).

Compromisso renal

Não é necessária a modificação da dose de buprenorfina/naloxona em doentes com compromisso renal. Recomenda-se precaução quando se tratam doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min) (ver secções 4.4 e 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de buprenorfina/naloxona em crianças com menos de 15 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Os médicos devem advertir os doentes de que a via sublingual é a única via de administração eficaz e segura deste medicamento (ver secção 4.4). O comprimido deve ser colocado sob a língua até se

dissolver completamente. Os doentes não devem engolir ou ingerir quaisquer alimentos ou bebidas enquanto o comprimido não estiver completamente dissolvido.

A dose pode ser obtida adicionando vários comprimidos de Suboxone de dosagens diferentes, os quais podem ser tomados todos ao mesmo tempo ou em duas porções divididas; a segunda porção tem de ser tomada logo após a primeira porção se ter dissolvido.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1

Insuficiência respiratória grave

Compromisso hepático grave

Alcoolismo agudo ou *delirium tremens*

Administração concomitante de antagonistas de opioides (naltrexona, nalmefeno) para o tratamento do alcoolismo ou da dependência de opioides

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Uso indevido, abuso e diversão

A buprenorfina pode ser indevidamente usada ou abusada de maneira semelhante a outros opioides, lícitos ou ilícitos. Alguns riscos do uso indevido e do abuso incluem sobredosagem, disseminação de infeções localizadas e sistémicas ou virais transmitidas por via sanguínea, depressão respiratória e lesão hepática. O uso indevido da buprenorfina por outra pessoa que não seja o doente a que se destina, acarreta o risco adicional de novos indivíduos toxicodependentes que utilizam a buprenorfina como droga principal de abuso, e pode ocorrer se o medicamento for distribuído para uso ilícito diretamente pelo doente a que se destina ou se não estiver protegida contra roubo.

O tratamento subótimo com buprenorfina/naloxona pode levar ao uso indevido pelo doente, dando origem a uma sobredosagem ou ao abandono do tratamento. Um doente que está submedicado com buprenorfina/naloxona pode continuar a responder a sintomas de privação descontrolados automedicando-se com opioides, álcool ou outros sedativos-hipnóticos, tais como as benzodiazepinas.

Para minimizar o risco de uso indevido, abuso e diversão, devem tomar-se as precauções apropriadas quando se prescreve e dispensa a buprenorfina como, por exemplo, evitar a prescrição de múltiplas repetições da receita na fase inicial do tratamento e efetuar consultas de seguimento do doente com uma monitorização clínica que seja adequada às necessidades do mesmo.

A associação de buprenorfina e de naloxona em Suboxone destina-se a impedir o uso indevido e o abuso da buprenorfina. Prevê-se que o uso indevido por via intravenosa ou intranasal de Suboxone seja menos provável do que a administração isolada de buprenorfina, visto que a naloxona presente neste medicamento pode precipitar a ocorrência de privação em indivíduos dependentes de heroína, metadona ou outros agonistas opioides.

Perturbações respiratórias relacionadas com o sono

Os opioides podem causar perturbações respiratórias relacionadas com o sono, incluindo apneia central do sono (ACS) e hipoxemia relacionada com o sono. A utilização de opioides aumenta o risco de ACS de uma maneira dependente da dose. Em doentes que apresentam ACS, considere reduzir a dose total de opioides.

Depressão respiratória

Foram notificados vários casos de morte causada por depressão respiratória, especialmente quando a buprenorfina foi utilizada em associação com benzodiazepinas (ver secção 4.5) ou quando a mesma não foi utilizada de acordo com a informação de prescrição do medicamento. Também foram notificadas mortes em associação com a administração concomitante de buprenorfina e de outros depressores como o álcool ou outros opioides. Se a buprenorfina for administrada a alguns indivíduos não dependentes de opioides, que não tolerem os efeitos dos opioides, pode ocorrer uma depressão respiratória potencialmente fatal.

Este medicamento deve ser utilizado com cuidado em doentes com asma ou com insuficiência respiratória (p. ex., doença pulmonar obstrutiva crónica, *cor pulmonale*, diminuição da reserva respiratória, hipoxia, hipercapnia, depressão respiratória preexistente ou cifoscoliose [curvatura da coluna vertebral que pode dar origem a dispneia]).

A associação de buprenorfina/naloxona pode causar depressão respiratória grave, potencialmente fatal, em crianças e em pessoas não dependentes no caso de ingestão acidental ou deliberada. Os doentes têm de ser advertidos de que devem conservar o blister em segurança, que nunca devem abrir o blister antecipadamente, que devem mantê-la fora do alcance das crianças e de outros membros do agregado familiar e que não devem tomar este medicamento em frente das crianças. Deverão ser imediatamente contactados os serviços de urgência em caso de ingestão acidental ou de suspeita de ingestão.

Depressão do SNC

A associação de buprenorfina/naloxona pode causar sonolência, especialmente quando administrada juntamente com álcool ou com depressores do sistema nervoso central (SNC) (como benzodiazepinas, tranquilizantes, sedativos ou hipnóticos, ver secções 4.5 e 4.7).

Risco da utilização concomitante de medicamentos sedativos como benzodiazepinas ou medicamentos relacionados

A utilização concomitante de buprenorfina/naloxona e de sedativos como as benzodiazepinas ou medicamentos relacionados pode resultar em sEDAÇÃO, depressão respiratória, coma e morte. Devido a estes riscos, a prescrição concomitante com estes medicamentos sedativos deve ser reservada a doentes para os quais não são possíveis opções de tratamento alternativas. Se for tomada a decisão de prescrever buprenorfina/naloxona concomitantemente com sedativos, deve utilizar-se a dose eficaz mais baixa dos sedativos e a duração do tratamento deve ser o mais curta possível. Os doentes devem ser seguidos frequentemente quanto a sinais e sintomas de depressão respiratória e sEDAÇÃO. Neste contexto, recomenda-se vivamente que os doentes e os seus prestadores de cuidados sejam informados de que têm de estar atentos a estes sintomas (ver secção 4.5).

Síndrome serotoninérgica

A administração concomitante de Suboxone e de outros agentes serotoninérgicos, tais como inibidores da MAO, inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS), inibidores da recaptção da serotonina e norepinefrina (IRSN) ou antidepressivos tricíclicos, pode resultar em síndrome serotoninérgica, uma condição potencialmente fatal (ver secção 4.5).

Caso o tratamento concomitante com outros agentes serotoninérgicos seja clinicamente justificado, aconselha-se a observação cuidadosa do doente, especialmente durante o início do tratamento e o aumento da dose.

Os sintomas da síndrome serotoninérgica podem incluir alterações no estado mental, instabilidade autonómica, anomalias neuromusculares e/ou sintomas gastrointestinais.

Em caso de suspeita de síndrome serotoninérgica, deve ser considerada a redução da dose ou a descontinuação da terapêutica em função da gravidade dos sintomas.

Dependência

A buprenorfina é um agonista parcial do recetor dos opíoides μ (μ) e a administração crónica produz dependência do tipo opioide. Estudos em animais, assim como a experiência clínica, têm demonstrado que a buprenorfina pode produzir dependência, embora num nível inferior ao de um agonista total, p. ex., a morfina.

A descontinuação abrupta do tratamento não é recomendada dado que pode resultar numa síndrome de privação cujo início pode ser tardio.

Hepatite e acontecimentos hepáticos

Foram notificados casos de lesão hepática aguda em indivíduos dependentes de opíoides, tanto em ensaios clínicos, como em notificações no período pós-comercialização de reações adversas. O espectro das anomalias varia desde elevações assintomáticas transitórias das transaminases hepáticas até casos de insuficiência hepática, necrose hepática, síndrome hepatorenal, encefalopatia hepática e

morte. Em muitos casos, a presença de alterações mitocondriais preexistentes (doença genética, anomalias das enzimas hepáticas, infecção pelo vírus da hepatite B ou vírus da hepatite C, alcoolismo, anorexia, utilização concomitante de outro medicamento potencialmente hepatotóxico) e a utilização contínua de drogas injetáveis poderão ter um papel causal ou contributivo. Estes fatores subjacentes têm de ser considerados antes da prescrição da buprenorfina/naloxona e durante o tratamento. Quando se suspeita de um acontecimento hepático, é necessário efetuar uma avaliação biológica e etiológica adicional. Dependendo das observações, o medicamento pode ser descontinuado cuidadosamente de modo a evitar sintomas de privação e a prevenir um regresso ao uso de drogas ilícitas. Em caso de continuação do tratamento, deve proceder-se a uma monitorização rigorosa da função hepática.

Precipitação da síndrome de privação de opioides

Ao iniciar o tratamento com buprenorfina/naloxona, o médico deverá estar ciente do perfil agonista parcial da buprenorfina e de que esta pode precipitar privação em doentes com dependência de opioides, especialmente se administrada menos de 6 horas após a última utilização de heroína ou de outro opioide de ação rápida ou se administrada menos de 24 horas após a última dose de metadona. Os doentes devem ser monitorizados de forma precisa durante o período de mudança do tratamento com buprenorfina ou metadona para buprenorfina/naloxona, visto que foram notificados sintomas de privação. De modo a evitar a precipitação de privação, deve efetuar-se a indução com buprenorfina/naloxona sempre que forem evidentes sinais objetivos de privação (ver secção 4.2).

Os sintomas de privação também podem estar associados a uma posologia subótima.

Compromisso hepático

Os efeitos do compromisso hepático na farmacocinética da buprenorfina e naloxona foram avaliados num estudo pós-comercialização. As duas substâncias ativas, buprenorfina e naloxona, são metabolizadas extensivamente no fígado, e detetaram-se níveis plasmáticos de buprenorfina e de naloxona mais elevados em doentes com compromisso hepático moderado a grave em comparação com indivíduos saudáveis. Os doentes devem ser monitorizados quanto aos sinais e sintomas de precipitação da privação de opioides, de toxicidade ou de sobredosagem causados pelo aumento dos níveis de naloxona e/ou buprenorfina.

Recomenda-se a realização de provas da função hepática e a documentação do estado de hepatite viral antes de se iniciar a terapêutica. Os doentes que são positivos para hepatite viral, submetidos a medicação concomitante (ver secção 4.5) e/ou com disfunção hepática existente estão em maior risco de desenvolver lesão hepática. Recomenda-se a monitorização regular da função hepática (ver secção 4.4).

A associação de buprenorfina/naloxona deve ser utilizada com precaução em doentes com compromisso hepático moderado (ver secções 4.3 e 5.2). A administração de buprenorfina/naloxona é contraindicada em doentes com insuficiência hepática grave.

Compromisso renal

A eliminação renal pode ser prolongada dado que 30% da dose administrada é eliminada pela via renal. Os metabolitos da buprenorfina acumulam-se em doentes com insuficiência renal. Recomenda-se precaução quando administrada em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min) (ver secções 4.2 e 5.2).

Inibidores das CYP3A4

Os medicamentos que inibem a enzima CYP3A4 podem induzir um aumento das concentrações de buprenorfina. Poderá ser necessário reduzir a dose de buprenorfina/naloxona. Nos doentes que estão já a ser tratados com inibidores da CYP3A4, a dose de buprenorfina/naloxona deve ser cuidadosamente titulada, dado que uma dose inferior pode ser suficiente nestes doentes (ver secção 4.5).

Efeitos de classe

Os opioides podem causar hipotensão ortostática em doentes em ambulatório.

Os opioides podem aumentar a pressão do líquido cefalorraquidiano, o que pode causar convulsões. Portanto, os opioides devem ser utilizados com precaução em doentes com ferimentos na cabeça, lesões intracranianas, noutras circunstâncias nas quais a pressão cefalorraquidiana possa estar aumentada ou em doentes com antecedentes de convulsões.

Os opioides devem ser utilizados com precaução em doentes com hipotensão, com hipertrofia prostática ou com estenose uretral.

A miose induzida por opioides, as alterações no nível de consciência ou as alterações na percepção da dor que ocorrem como um sintoma de doença podem interferir na avaliação do doente ou mascarar o diagnóstico ou a evolução clínica de uma doença concomitante.

Os opioides devem ser utilizados com precaução em doentes com mixedema, com hipotiroidismo ou com insuficiência cortico-suprarrenal (p. ex., doença de Addison).

Demonstrou-se que os opioides aumentam a pressão intracoleoquiana e devem ser utilizados com precaução em doentes com disfunção do trato biliar.

Os opioides devem ser administrados com precaução em doentes idosos ou debilitados.

A utilização concomitante de inibidores da monoaminoxidase (IMAO) pode potenciar os efeitos dos opioides, com base na experiência com morfina (ver secção 4.5).

Excipientes

Este medicamento contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

População pediátrica

Utilização em adolescentes (15 a <18 anos de idade)

Devido à ausência de dados em adolescentes (15 a <18 anos de idade), os doentes deste grupo etário devem ser frequentemente monitorizados durante o tratamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A associação de buprenorfina/naloxona não deve ser administrada juntamente com:

- bebidas alcoólicas ou medicamentos que contenham álcool, visto que o álcool aumenta o efeito sedativo da buprenorfina (ver secção 4.7).

Suboxone deve ser utilizado com precaução quando administrada concomitantemente com:

- Sedativos como benzodiazepinas ou medicamentos relacionados
A utilização concomitante de opioides com sedativos como as benzodiazepinas ou medicamentos relacionados aumenta o risco de sedação, depressão respiratória, coma e morte devido a um efeito depressor aditivo do SNC. A dose e duração da utilização concomitante de sedativos deve ser limitada (ver secção 4.4). Os doentes deverão ser advertidos de que é extremamente perigoso autoadministrar benzodiazepinas não prescritas enquanto os doentes estiverem a tomar este medicamento e deverão ser aconselhados a utilizar benzodiazepinas concomitantemente com este medicamento apenas quando indicado pelo seu médico (ver secção 4.4).
- Outros depressores do sistema nervoso central, outros derivados de opioides (p. ex., metadona, analgésicos e antitússicos), alguns antidepressivos, antagonistas dos recetores H₁ sedativos, barbitúricos, outros ansiolíticos diferentes das benzodiazepinas, neurolépticos, clonidina e

substâncias relacionadas: estas associações aumentam a depressão do sistema nervoso central. A redução do nível de alerta pode tornar perigosa a condução de veículos e a utilização de máquinas.

- Além disso, pode ser difícil obter uma analgesia adequada quando se administra um agonista opioide total em doentes medicados com buprenorfina/naloxona. Por conseguinte, existe o potencial de sobredosagem com um agonista total, especialmente quando se tenta dominar os efeitos de um agonista parcial da buprenorfina ou quando os níveis de buprenorfina no plasma estão a diminuir.
- Medicamentos serotoninérgicos, tais como inibidores da MAO, inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS), inibidores da recaptação da serotonina e norepinefrina (IRSN) ou antidepressivos tricíclicos, pois o risco de síndrome serotoninérgica, uma condição potencialmente fatal, é acrescido (ver secção 4.4).
- A naltrexona e o nalmefeno são antagonistas opioides que podem bloquear os efeitos farmacológicos da buprenorfina. A coadministração durante tratamentos com buprenorfina/naloxona é contraindicada devido à potencial interação perigosa que pode precipitar um início súbito de sintomas intensos e prolongados de privação opioide (ver secção 4.3).
- Inibidores da CYP3A4: num estudo de interação da buprenorfina com cetoconazol (um inibidor potente da CYP3A4), observou-se um aumento da C_{max} e da AUC (área sob a curva) da buprenorfina (cerca de 50% e 70% respetivamente) e, em menor grau, da norbuprenorfina. Os doentes medicados com Suboxone devem ser cuidadosamente monitorizados, podendo ser necessária a redução da dose se o medicamento for associado a inibidores potentes da CYP3A4 (p. ex., inibidores da protease como o ritonavir, nelfinavir ou indinavir ou antifúngicos azóis, como o cetoconazol ou o itraconazol, e antibióticos macrólidos).
- Indutores da CYP3A4: a utilização concomitante de indutores da CYP3A4 com a buprenorfina pode diminuir as concentrações plasmáticas da buprenorfina, o que resulta potencialmente num tratamento subótimo da dependência de opioides com buprenorfina. Recomenda-se que os doentes medicados com buprenorfina/naloxona sejam cuidadosamente monitorizados no caso de coadministração destes indutores (p. ex., fenobarbital, carbamazepina, fenitoína, rifampicina). A dose de buprenorfina ou do indutor da CYP3A4 pode ter de ser devidamente ajustada.
- A utilização concomitante de inibidores da monoaminoxidase (IMAO) pode potenciar os efeitos dos opioides, com base na experiência com morfina.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de buprenorfina/naloxona em mulheres grávidas, é limitada ou inexistente. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano.

Na fase final da gravidez, a buprenorfina pode induzir depressão respiratória no recém-nascido mesmo após um período de administração curto. A administração prolongada de buprenorfina durante os últimos três meses de gravidez pode provocar uma síndrome de privação no recém-nascido (p. ex., hipertonia, tremor neonatal, agitação neonatal, mioclonia ou convulsões). Verifica-se geralmente um atraso do início da síndrome durante várias horas a alguns dias após o nascimento.

Devido à semivida prolongada da buprenorfina, deve considerar-se a monitorização neonatal durante vários dias no final da gravidez, para prevenir o risco de depressão respiratória ou da síndrome de privação em recém-nascidos.

Além disso, a utilização de buprenorfina/naloxona durante a gravidez deve ser avaliada pelo médico. A buprenorfina/naloxona apenas deverá ser administrada durante a gravidez, se o potencial benefício superar o potencial risco para o feto.

Amamentação

Desconhece-se se a naloxona é excretada no leite humano. A buprenorfina e os seus metabolitos são excretados no leite humano. Verificou-se que, em ratos, a buprenorfina inibia a lactação. Consequentemente, a amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com Suboxone.

Fertilidade

Os estudos em animais revelaram uma redução na fertilidade feminina em doses elevadas (exposição sistêmica > 2,4 vezes a exposição humana na dose máxima recomendada de 24 mg de buprenorfina, com base na AUC, ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de buprenorfina/naloxona sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas são reduzidos a moderados, quando administrada a doentes dependentes de opioides. Este medicamento pode causar sonolência, tonturas ou dificuldade de raciocínio, especialmente durante a indução do tratamento e o ajuste posológico. Se tomado juntamente com álcool ou com depressores do sistema nervoso central, é provável que o seu efeito seja mais pronunciado (ver secções 4.4 e 4.5).

Os doentes devem ser advertidos sobre a condução ou a utilização de máquinas perigosas, caso a buprenorfina/naloxona possa afetar adversamente a sua capacidade de efetuar estas atividades.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas relacionadas com o tratamento mais frequentemente notificadas durante os ensaios clínicos de referência, foram obstipação e sintomas frequentemente associados à privação de drogas (p. ex., insónia, cefaleias, náuseas, hiperhidrose e dor). Algumas notificações de convulsões, vômitos, diarreia e provas da função hepática elevadas foram consideradas como sendo graves.

Lista tabelada de reações adversas

A Tabela 1 resume as reações adversas notificadas nos ensaios clínicos de referência, nos quais 342 de 472 doentes (72,5%) comunicaram reações adversas, assim como as reações adversas notificadas durante o período pós-comercialização.

A frequência dos possíveis efeitos indesejáveis abaixo indicados é definida utilizando a seguinte convenção:

Muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1: Reações adversas relacionadas com o tratamento notificadas em ensaios clínicos e farmacovigilância no período pós-comercialização de buprenorfina/naloxona

Classe de Sistemas de Órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecido
<i>Infeções e infestações</i>		Gripe Infeção Faringite Rinite	Infeção das vias urinárias Infeção vaginal	
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i>			Anemia Leucocitose Leucopenia	

Classe de Sistemas de Órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecido
			Linfadenopatia Trombocitopenia	
<i>Doenças do sistema imunitário</i>			Hipersensibilidade	Choque anafilático
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>			Diminuição do apetite Hiperglicemia Hiperlipidemia Hipoglicemia	
<i>Perturbações do foro psiquiátrico</i>	Insónia	Ansiedade Depressão Diminuição da libido Nervosismo Raciocínio anormal	Sonhos anormais Agitação Apatia Despersonalização Toxicodependência Humor eufórico Hostilidade	Alucinações
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	Cefaleias	Enxaqueca Tonturas Hipertonia Parestesia Sonolência	Amnésia Hiperinesia Convulsões Perturbação da fala Tremores	Encefalopatia hepática Síncope
<i>Afeções oculares</i>		Ambliopia Perturbação lacrimal	Conjuntivite Miose	
<i>Afeções do ouvido e do labirinto</i>				Vertigens
<i>Cardiopatias</i>			Angina de peito Bradycardia Enfarte do miocárdio Palpitações Taquicardia	
<i>Vasculopatias</i>		Hipertensão Vasodilatação	Hipotensão	Hipotensão ortostática
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i>		Tosse	Asma Dispneia Bocejo	Broncospasmo Depressão respiratória
<i>Doenças gastrointestinais</i>	Obstipação Náuseas	Dor abdominal Diarreia Dispepsia Flatulência Vómitos	Ulceração da boca Descoloração da língua	
<i>Afeções hepatobiliares</i>				Hepatite Hepatite aguda Icterícia Necrose hepática Síndrome hepatorenal
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>	Hiperhidrose	Prurido Erupção cutânea Urticária	Acne Alopecia Dermatite esfoliativa Pele seca Massa cutânea	Angioedema

Classe de Sistemas de Órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecido
<i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i>		Lombalgia Artralgia Espasmos musculares Mialgia	Artrite	
<i>Doenças renais e urinárias</i>		Anomalias na urina	Albuminúria Disúria Hematúria Nefrolitíase Retenção urinária	
<i>Doenças dos órgãos genitais e da mama</i>		Disfunção erétil	Amenorreia Perturbações ejaculatórias Menorragia Metrorragia	
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>	Síndrome de privação medicamentosa	Astenia Dor no peito Arrepios Pirexia Mal-estar geral Dor Edema periférico	Hipotermia	Síndrome neonatal de privação medicamentosa
<i>Exames complementares de diagnóstico</i>		Provas da função hepática anormais Diminuição do peso	Aumento da creatinina sérica	Aumento das transaminases
<i>Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações</i>		Lesão	Golpe de calor	

Descrição de reações adversas selecionadas

Nos casos de uso indevido do medicamento por via intravenosa, algumas reações adversas são atribuídas ao ato de uso indevido e não ao medicamento propriamente dito e incluem reações locais, por vezes sépticas (abscesso, celulite), hepatite aguda potencialmente grave e outras infeções como pneumonia e endocardite (ver secção 4.4).

Nos doentes que se apresentam com toxicodpendência marcada, a administração inicial de buprenorfina pode provocar uma síndrome de privação semelhante à associada à naloxona (ver secções 4.2 e 4.4).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. **Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).**

4.9 Sobredosagem

Sintomas

A depressão respiratória, resultante da depressão do sistema nervoso central, é o sintoma principal que exige intervenção no caso de sobredosagem porque pode dar origem a paragem respiratória e morte. Os sinais de sobredosagem podem também incluir sonolência, ambliopia, miose, hipotensão, náuseas, vômitos e/ou perturbações da fala.

Tratamento

Devem ser instituídas medidas de suporte gerais, incluindo a monitorização rigorosa do estado cardíaco e respiratório do doente. Deve ser implementado o tratamento sintomático da depressão respiratória e instituídas as medidas normais de cuidados intensivos. Deve assegurar-se a permeabilidade das vias respiratórias do doente e ventilação assistida ou controlada. O doente deve ser transferido para um local que disponha de equipamento completo de reanimação.

Se o doente vomitar, devem tomar-se medidas para prevenir a aspiração do vômito.

Recomenda-se a utilização de um antagonista opioide (p. ex., a naloxona), apesar do efeito modesto que este possa ter na reversão dos sintomas respiratórios da buprenorfina em comparação com os seus efeitos sobre os agonistas opioides totais.

Caso se utilize a naloxona, a duração prolongada da ação da buprenorfina deve ser tida em consideração quando se determina o período de tratamento e de vigilância médica necessários para reverter os efeitos de uma sobredosagem. A naloxona pode ser eliminada mais rapidamente do que a buprenorfina, permitindo o retorno dos sintomas de sobredosagem, previamente controlados, da buprenorfina, podendo ser necessária uma perfusão contínua. Se a perfusão não for possível, poderá ser necessário repetir a dose de naloxona. Os ritmos de perfusão intravenosa contínua devem ser titulados de acordo com a resposta do doente.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: outros medicamentos com ação no sistema nervoso, medicamentos para tratamento da toxicod dependência, código ATC: N07BC51.

Mecanismo de ação

A buprenorfina é um agonista/antagonista parcial opioide que se liga aos recetores opioides μ e κ (capa) do cérebro. A sua atividade no tratamento de manutenção opioide é atribuída às suas propriedades lentamente reversíveis com os recetores opioides μ , que podem minimizar, durante um período prolongado, a necessidade de drogas dos doentes toxicod dependentes.

Os efeitos teto (*ceiling*) dos agonistas opioides foram observados durante os estudos de farmacologia clínica em indivíduos dependentes de opioides.

A naloxona é um antagonista a nível dos recetores opioides μ . Quando administrada por via oral ou sublingual nas doses habituais a doentes com privação de opioides, a naloxona exibe um efeito farmacológico reduzido ou nulo, devido ao seu metabolismo de primeira passagem quase completo. Todavia, quando administrada por via intravenosa a indivíduos com dependência de opioides, a presença de naloxona no Suboxone produz efeitos antagonistas marcados de opioides e privação de opioides, impedindo assim o abuso por via intravenosa.

Eficácia e segurança clínicas

Os dados da eficácia e segurança da buprenorfina/naloxona derivam principalmente de um ensaio clínico com a duração de um ano, que incluiu um estudo comparativo, aleatorizado, em dupla ocultação, de 4 semanas, da buprenorfina/naloxona, buprenorfina e placebo, seguido de um estudo de

segurança de 48 semanas da buprenorfina/naloxona. Neste ensaio, 326 indivíduos dependentes da heroína foram atribuídos aleatoriamente a 16 mg por dia de buprenorfina/naloxona, a 16 mg de buprenorfina por dia ou a placebo. Nos indivíduos atribuídos aleatoriamente a um dos tratamentos ativos, o tratamento começou com um comprimido de 8 mg de buprenorfina no Dia 1, seguido de 16 mg (dois comprimidos de 8 mg) de buprenorfina no Dia 2. No Dia 3, os indivíduos aleatorizados para o tratamento com buprenorfina/naloxona passaram para a associação terapêutica em comprimidos. Os indivíduos foram observados diariamente na clínica (segunda-feira a sexta-feira) para avaliações da posologia e da eficácia. Foram dadas doses para toma no domicílio durante os fins de semana. A comparação principal do estudo consistiu na avaliação da eficácia individual da buprenorfina e da buprenorfina/naloxona em relação ao placebo. A percentagem de amostras de urina colhidas três vezes por semana, que eram negativas relativamente a opioides não incluídos no estudo, foi estatisticamente mais elevada tanto para a buprenorfina/naloxona *versus* placebo ($p < 0,0001$) como para a buprenorfina *versus* placebo ($p < 0,0001$).

Num estudo em dupla ocultação, com dupla simulação, com grupos paralelos, que comparou a solução etanólica de buprenorfina com um controlo ativo de um agonista total, foram aleatorizados 162 indivíduos para receber a solução etanólica sublingual de buprenorfina na dose de 8 mg/dia (uma dose sensivelmente comparável à dose de 12 mg/dia de buprenorfina/naloxona), ou duas doses relativamente baixas do controlo ativo, uma das quais era suficientemente baixa para servir como alternativa ao placebo, durante uma fase de indução de 3 a 10 dias, uma fase de manutenção de 16 semanas e uma fase de desintoxicação de 7 semanas. A buprenorfina foi titulada até à dose de manutenção no Dia 3; as doses do controlo ativo foram tituladas de forma mais gradual. Com base na permanência em tratamento e na percentagem de amostras de urina colhidas três vezes por semana que foram negativas relativamente a opioides não incluídos no estudo, verificou-se que a buprenorfina foi mais eficaz do que a dose baixa do controlo em manter os dependentes de heroína em tratamento e em reduzir o seu uso de opioides durante o tratamento. A eficácia da buprenorfina na dose de 8 mg por dia foi semelhante à da dose moderada do controlo ativo, embora não se tenha demonstrado equivalência.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Buprenorfina

Absorção

A buprenorfina, quando tomada por via oral, sofre um metabolismo de primeira passagem com N-desalquilação e glucuroconjugação no intestino delgado e no fígado. A utilização deste medicamento por via oral é, portanto, inadequada.

As concentrações plasmáticas máximas são atingidas 90 minutos após a administração sublingual. Observou-se um aumento dos níveis plasmáticos da buprenorfina com doses crescentes sublinguais de buprenorfina/naloxona. Tanto a C_{max} como a AUC da buprenorfina aumentaram com o aumento da dose (no intervalo de 4-16 mg), embora o aumento fosse menos do que proporcional à dose.

Tabela 2. Parâmetros farmacocinéticos médios da buprenorfina

Parâmetro farmacocinético	Suboxone 4 mg	Suboxone 8 mg	Suboxone 16 mg
C_{max} ng/ml	1,84 (39)	3,0 (51)	5,95 (38)
AUC ₀₋₄₈ hora ng/ml	12,52 (35)	20,22 (43)	34,89 (33)

Tabela 3. Alterações nos parâmetros farmacocinéticos de Suboxone película administrado por via sublingual ou bucal em comparação com Suboxone comprimido sublingual

Posologia	Parâmetro fármaco-cinético	Aumento relativo à buprenorfina			Parâmetro fármaco-cinético	Aumento relativo à naloxona		
		Película sublingual comparada com o comprimido sublingual	Película bucal comparada com o comprimido sublingual	Película bucal comparada com a película sublingual		Película sublingual comparada com o comprimido sublingual	Película bucal comparada com o comprimido sublingual	Película bucal comparada com a película sublingual
1 x 2 mg/0,5 mg	C _{max}	22%	25%	-	C _{max}	-	-	-
	AUC _{0-last}	-	19%	-	AUC _{0-last}	-	-	-
2 x 2 mg/0,5 mg	C _{max}	-	21%	21%	C _{max}	-	17%	21%
	AUC _{0-last}	-	23%	16%	AUC _{0-last}	-	22%	24%
1 x 8 mg/2 mg	C _{max}	28%	34%	-	C _{max}	41%	54%	-
	AUC _{0-last}	20%	25%	-	AUC _{0-last}	30%	43%	-
1 x 12 mg/3 mg	C _{max}	37%	47%	-	C _{max}	57%	72%	9%
	AUC _{0-last}	21%	29%	-	AUC _{0-last}	45%	57%	-
1 x 8 mg/2 mg adicional 2 x 2 mg/0,5 mg	C _{max}	-	27%	13%	C _{max}	17%	38%	19%
	AUC _{0-last}	-	23%	-	AUC _{0-last}	-	30%	19%

Nota 1. ‘-’ representa ausência de alteração quando os intervalos de confiança de 90% das razões das médias geométricas dos valores das C_{max} e AUC_{0-last} estão dentro dos limites de 80% a 125%.

Nota 2. Não existem dados relativos à película com a dosagem de 4 mg/1 mg; a sua composição é proporcional à da película com a dosagem de 2 mg/0,5 mg e tem um tamanho igual a 2 vezes o da película com a dosagem de 2 mg/0,5 mg.

Distribuição

A absorção da buprenorfina é seguida de uma fase de distribuição rápida (semivida de distribuição de 2 a 5 horas).

A buprenorfina é altamente lipofílica, o que leva a uma penetração rápida através da barreira hematoencefálica.

A buprenorfina apresenta uma ligação às proteínas de aproximadamente 96%, principalmente à globulina alfa e à globulina beta.

Biotransformação

A buprenorfina é metabolizada principalmente através de N-desalquilação pela CYP3A4 microsômica hepática. A molécula original e o principal metabolito desalquilado, a norbuprenorfina, sofrem uma glucuronidação subsequente. A norbuprenorfina liga-se aos recetores opioides *in vitro*; contudo, desconhece-se se a norbuprenorfina contribui para o efeito global de buprenorfina/naloxona.

Eliminação

A eliminação da buprenorfina é bi ou tri-exponencial e tem uma semivida média no plasma de 32 horas.

A buprenorfina é eliminada nas fezes (~70%) por excreção biliar dos metabolitos glucuroconjugados, sendo a restante fração (~30%) excretada na urina.

Linearidade/não linearidade

Tanto a C_{max} como a AUC da buprenorfina aumentaram de maneira linear com o aumento da dose (no intervalo de 4 mg a 16 mg), embora o aumento não fosse diretamente proporcional à dose.

Naloxona

Absorção e distribuição

Após administração sublingual de buprenorfina/naloxona, as concentrações plasmáticas de naloxona foram baixas e declinaram rapidamente. As concentrações plasmáticas máximas médias de naloxona foram demasiado baixas para avaliar a proporcionalidade relativamente à dose.

Não se demonstrou que a naloxona afetasse a farmacocinética da buprenorfina, e tanto os comprimidos sublinguais de buprenorfina como a película sublingual de buprenorfina/naloxona libertam concentrações plasmáticas semelhantes de buprenorfina.

Distribuição

A naloxona apresenta uma ligação às proteínas de aproximadamente 45%, principalmente à albumina.

Biotransformação

A naloxona é metabolizada no fígado, principalmente por conjugação com glucuronido, e é excretada na urina.

A naloxona sofre glucuronidação direta em naloxona 3-glucuronido, assim como N-desalquilação e redução do grupo 6-oxo.

Eliminação

A naloxona é excretada na urina, com uma semivida de eliminação média do plasma que varia entre 0,9 a 9 horas.

Populações especiais

Idosos

Não estão disponíveis dados farmacocinéticos em doentes idosos.

Compromisso renal

A eliminação renal desempenha um papel relativamente pequeno (~30%) na depuração global da buprenorfina/naloxona. Não é necessária uma modificação da dose com base na função renal, mas recomenda-se precaução quando se administra o medicamento a indivíduos com compromisso renal grave (ver secção 4.3).

Compromisso hepático

O efeito do compromisso hepático na farmacocinética da buprenorfina e da naloxona foi avaliado num estudo pós-comercialização.

A tabela 4 resume os resultados de um ensaio clínico no qual a exposição de buprenorfina e naloxona foi determinada após a administração de um comprimido sublingual de buprenorfina/naloxona de 2,0/0,5 mg em indivíduos saudáveis e em indivíduos com diversos graus de compromisso hepático.

Tabela 4. Efeito do compromisso hepático nos parâmetros farmacocinéticos da buprenorfina e da naloxona após a administração de Suboxone (alteração relativa a indivíduos saudáveis)

Parâmetro farmacocinético	Compromisso hepático ligeiro (Classe A de Child-Pugh) (n=9)	Compromisso hepático moderado (Classe B de Child-Pugh) (n=8)	Compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh) (n=8)
Buprenorfina			
C _{max}	Aumento de 1,2 vezes	Aumento de 1,1 vezes	Aumento de 1,7 vezes
AUC _{last}	Semelhante ao controlo	Aumento de 1,6 vezes	Aumento de 2,8 vezes
Naloxona			
C _{max}	Semelhante ao controlo	Aumento de 2,7 vezes	Aumento de 11,3 vezes
AUC _{last}	Diminuição de 0,2 vezes	Aumento de 3,2 vezes	Aumento de 14,0 vezes

No global, a exposição plasmática da buprenorfina aumentou aproximadamente 3 vezes em doentes com compromisso da função hepática grave, enquanto a exposição plasmática da naloxona aumentou 14 vezes com a função hepática gravemente comprometida.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A associação de buprenorfina e naloxona foi investigada em estudos de toxicidade aguda e de dose repetida (até 90 dias em ratos) em animais. Não se observou potenciação sinérgica da toxicidade. Os efeitos indesejáveis basearam-se na atividade farmacológica conhecida de substâncias agonistas e/ou antagonistas de opioides.

A associação (4:1) de cloridrato de buprenorfina e de cloridrato de naloxona não foi mutagénica num ensaio de mutação bacteriana (teste de Ames) e não foi clastogénica num ensaio citogenético *in vitro* em linfócitos humanos ou num teste do micronúcleo intravenoso no rato.

Os estudos de reprodução mediante administração oral de buprenorfina:naloxona (rácio de 1:1) indicaram que ocorreu embriofetalidade em ratos na presença de toxicidade materna em todas as doses. A dose mais baixa estudada representou múltiplos da exposição de 1 vez para a buprenorfina e de 5 vezes para a naloxona numa dose máxima terapêutica humana calculada numa base de mg/m². Não se observou toxicidade no desenvolvimento em coelhos com doses tóxicas maternas. Além disso, não se observou teratogenicidade em ratos ou em coelhos. Não se realizou um estudo peri- e pós-natal com a buprenorfina/naloxona; contudo, a administração oral materna de buprenorfina em doses altas durante a gestação e aleitamento resultou em dificuldades no parto (possivelmente devido ao efeito sedativo da buprenorfina), elevada mortalidade neonatal e num ligeiro atraso no desenvolvimento de algumas funções neurológicas (reflexo postural e reflexo de Moro) em ratos recém-nascidos.

No rato, a administração de buprenorfina/naloxona na dieta com níveis de dose iguais ou superiores a 500 ppm produziu uma redução da fertilidade demonstrada por uma diminuição das taxas de concepção nas fêmeas. Uma dose na dieta de 100 ppm (exposição estimada de aproximadamente 2,4 vezes para a buprenorfina numa dose humana de 24 mg de buprenorfina/naloxona baseada na AUC, com níveis plasmáticos de naloxona abaixo do limite de deteção em ratos) não exerceu qualquer efeito adverso na fertilidade em fêmeas.

Realizou-se um estudo de carcinogenicidade em ratos com buprenorfina/naloxona em doses de 7 mg/kg/dia, 30 mg/kg/dia e 120 mg/kg/dia, com múltiplos da exposição estimada de 3 vezes a 75 vezes, com base numa dose sublingual diária humana de 16 mg, calculada numa base de mg/m². Observaram-se aumentos estatisticamente significativos da incidência de adenomas benignos das células intersticiais testiculares (de Leydig) em todos os grupos posológicos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Lactose mono-hidratada
Manitol
Amido de milho
Povidona K 30
Ácido cítrico anidro
Citrato de sódio
Estearato de magnésio
Acessulfamo potássico
Aroma natural de limão e de lima

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagens blister de Papel/Alumínio/Nylon/Alumínio/PVC de 7 comprimidos.

Embalagens blister de Papel/Alumínio/Nylon/Alumínio/PVC de 28 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublin 2
D02 DK44
Irlanda

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Suboxone 2 mg/0,5 mg comprimidos sublinguais

EU/1/06/359/001

EU/1/06/359/002

Suboxone 8 mg/2 mg comprimidos sublinguais

EU/1/06/359/003

EU/1/06/359/004

Suboxone 16 mg/4 mg comprimidos sublinguais

EU/1/06/359/005

EU/1/06/359/006

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 26 de setembro de 2006

Data da última renovação: 16 de setembro de 2011

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Suboxone 2 mg/0,5 mg película sublingual

Cada película contém 2 mg de buprenorfina (buprenorphine) (sob a forma de cloridrato) e 0,5 mg de naloxona (naloxone) (sob a forma de cloridrato di-hidratado).

Excipientes com efeito conhecido

Cada película contém 5,87 mg de maltitol líquido e 0,01 mg de amarelo-sol (E 110).

Suboxone 4 mg/1 mg película sublingual

Cada película contém 4 mg de buprenorfina (buprenorphine) (sob a forma de cloridrato) e 1 mg de naloxona (naloxone) (sob a forma de cloridrato di-hidratado).

Excipientes com efeito conhecido

Cada película contém 11,74 mg de maltitol líquido e 0,02 mg de amarelo-sol (E 110).

Suboxone 8 mg/2 mg película sublingual

Cada película contém 8 mg de buprenorfina (buprenorphine) (sob a forma de cloridrato) e 2 mg de naloxona (naloxone) (sob a forma de cloridrato di-hidratado).

Excipientes com efeito conhecido

Cada película contém 6,02 mg de maltitol líquido e 0,02 mg de amarelo-sol (E 110).

Suboxone 12 mg/3 mg película sublingual

Cada película contém 12 mg de buprenorfina (buprenorphine) (sob a forma de cloridrato) e 3 mg de naloxona (naloxone) (sob a forma de cloridrato di-hidratado).

Excipientes com efeito conhecido

Cada película contém 9,03 mg de maltitol líquido e 0,02 mg de amarelo-sol (E 110).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Película sublingual

Suboxone 2 mg/0,5 mg película sublingual

Película de 2 mg/0,5 mg retangular, cor de laranja, com as dimensões nominais de 22,0 mm × 12,8 mm, com “N2” impresso a tinta branca.

Suboxone 4 mg/1 mg película sublingual

Película de 4 mg/1 mg retangular, cor de laranja, com as dimensões nominais de 22,0 mm × 25,6 mm, com “N4” impresso a tinta branca.

Suboxone 8 mg/2 mg película sublingual

Película de 8 mg/2 mg retangular, cor de laranja, com as dimensões nominais de 22,0 mm × 12,8 mm, com “N8” impresso a tinta branca.

Suboxone 12 mg/3 mg película sublingual

Película de 12 mg/3 mg retangular, cor de laranja, com as dimensões nominais de 22,0 mm × 19,2 mm, com “N12” impresso a tinta branca.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento de substituição da dependência de opioides, no contexto multidisciplinar de um tratamento médico, social e psicológico. O objetivo do componente naloxona é impedir o uso indevido por via intravenosa. Suboxone é indicado em adultos e adolescentes com mais de 15 anos de idade que tenham concordado em serem submetidos a tratamento da toxicodependência.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento tem de ser efetuado sob a supervisão de um médico experiente no controlo e tratamento da dependência/toxicodependência de opioides.

Precauções a tomar antes da indução

Antes do início do tratamento, deverá ter-se em consideração o tipo de dependência de opioides (ou seja, opioide de ação prolongada ou de ação rápida), o período de tempo decorrido desde a última utilização de opioides e o grau de dependência de opioides. Para evitar a precipitação de privação, deve efetuar-se a indução com buprenorfina/naloxona ou apenas com buprenorfina quando forem evidentes sinais claros e objetivos de privação (demonstrado por uma classificação na Escala Clínica de Privação de Opioides, COWS [*Clinical Opioid Withdrawal Scale*] validada indicando uma privação ligeira a moderada).

- No caso de doentes dependentes de heroína e de opioides de ação rápida, a primeira dose de buprenorfina/naloxona tem de ser tomada quando surgem os sinais de privação, mas não antes de ter decorrido um período de 6 horas após a última utilização de opioides pelo doente.
- No caso de doentes medicados com metadona, tem de se reduzir a dose de metadona para um máximo de 30 mg/dia antes de se iniciar a terapêutica com buprenorfina/naloxona. Deve ter-se em consideração a semivida longa da metadona quando se inicia a terapêutica com buprenorfina/naloxona. A primeira dose de buprenorfina/naloxona deve ser tomada apenas quando surgem os sinais de privação, mas não antes de ter decorrido um período de 24 horas após a última utilização de metadona pelo doente. A buprenorfina pode precipitar sintomas de privação em doentes dependentes da metadona.

Posologia

Terapêutica inicial (indução)

A dose inicial recomendada em adultos e adolescentes com mais de 15 anos de idade é de 4 mg/1 mg e pode ser repetida até uma dose máxima de 12 mg/3 mg no dia 1, de modo a minimizar sintomas de privação desnecessários e a reter o doente em tratamento.

Dado que a exposição à naloxona é um tanto mais elevada após a administração bucal do que após a administração sublingual, recomenda-se que seja utilizado o local de administração sublingual durante a indução para minimizar a exposição à naloxona e reduzir o risco de privação precipitada.

Durante o início do tratamento, recomenda-se que seja efetuada a supervisão diária da administração das doses para assegurar a colocação sublingual correta da dose e para observar a resposta do doente ao tratamento, como orientação para a titulação eficaz da dose de acordo com o efeito clínico.

Estabilização da dose e terapêutica de manutenção

Após a indução do tratamento no dia 1, o doente tem de ser rapidamente estabilizado numa dose de manutenção adequada através de titulação para se obter uma dose que mantenha o doente em tratamento e suprima os efeitos da privação de opioides, e que é orientada pela reavaliação do estado clínico e psicológico do doente. A dose diária única máxima não deve exceder 24 mg de buprenorfina.

Durante a terapêutica de manutenção, poderá ser necessário reestabilizar periodicamente o doente numa nova dose de manutenção em resposta a uma mudança das necessidades do doente.

Menos do que uma dose diária

Depois de se ter obtido uma estabilização satisfatória, a frequência da administração de Suboxone pode ser diminuída para uma administração em dias alternados de uma dose equivalente a duas vezes a dose diária titulada individualmente. Por exemplo, pode administrar-se a um doente que tenha sido estabilizado numa dose diária de 8 mg/2 mg, uma dose de 16 mg/4 mg em dias alternados, não sendo administrada nenhuma dose nos dias intercalares. Em alguns doentes, depois de se ter obtido uma estabilização satisfatória, a frequência da administração de Suboxone pode ser diminuída para uma administração 3 vezes por semana (por exemplo, segunda-feira, quarta-feira e sexta-feira). A dose administrada à segunda-feira e à quarta-feira deve ser equivalente a duas vezes a dose diária titulada individualmente, e a dose administrada à sexta-feira deve ser equivalente a três vezes a dose diária titulada individualmente, não sendo administrada nenhuma dose nos dias intercalares. Contudo, a dose administrada em qualquer um dos dias não deve exceder 24 mg. Este regime pode não ser adequado para doentes que necessitem de uma dose diária titulada para > 8 mg/dia.

Suspensão do tratamento

Depois de se ter obtido uma estabilização satisfatória, se o doente concordar, a posologia pode ser reduzida gradualmente para uma dose de manutenção mais baixa; nalguns casos favoráveis, o tratamento pode ser descontinuado. A disponibilidade da película sublingual em doses de 2 mg/0,5 mg, 4 mg/1 mg e 8 mg/2 mg permite uma titulação decrescente da dose. Em doentes que possam requerer uma dose mais baixa de buprenorfina, podem utilizar-se os comprimidos sublinguais de buprenorfina de 0,4 mg. Os doentes devem ser monitorizados após a suspensão do tratamento devido ao potencial de recidiva.

Mudança entre os locais de administração bucal e sublingual

A exposição sistémica da buprenorfina entre a administração bucal e a administração sublingual da película de Suboxone é aproximadamente semelhante (ver secção 5.2). Por conseguinte, assim que a indução estiver concluída, os doentes podem mudar entre administração bucal e sublingual sem risco significativo de subdosagem ou de sobredosagem.

Mudança entre buprenorfina e buprenorfina/naloxona

Quando utilizadas por via sublingual, a buprenorfina/naloxona e a buprenorfina têm efeitos clínicos semelhantes e são permutáveis; contudo, antes de mudar entre buprenorfina/naloxona e buprenorfina, o prescriptor e o doente devem concordar com a mudança, e o doente deve ser monitorizado caso seja necessário efetuar um reajuste da dose.

Mudança entre comprimido sublingual e película sublingual (se aplicável)

Os doentes que estejam a ser submetidos a uma mudança entre Suboxone comprimidos sublinguais e Suboxone película, devem iniciar o tratamento com a mesma dose do medicamento que estava a ser anteriormente administrado. Contudo, podem ser necessários ajustes posológicos quando se efetua uma mudança entre medicamentos. Devido à biodisponibilidade relativa potencialmente maior de Suboxone película em comparação com a de Suboxone comprimidos sublinguais, os doentes que mudam dos comprimidos sublinguais para a película deverão ser monitorizados para deteção de uma sobredosagem. Aqueles que mudam da película para os comprimidos sublinguais deverão ser monitorizados para deteção de sinais de privação ou de outras indicações de subdosagem. Em estudos clínicos, não se demonstrou de forma consistente que a farmacocinética de Suboxone película fosse similar às dosagens respetivas de Suboxone comprimidos sublinguais, assim como às associações (ver secção 5.2). Se o doente for submetido a uma mudança entre Suboxone película e Suboxone comprimidos sublinguais, deverá ser monitorizado caso seja necessário efetuar um reajuste da dose. Não se aconselha a combinação de formulações diferentes ou a alternância entre formulações em película e comprimidos sublinguais.

Populações especiais

Idosos

A segurança e eficácia de buprenorfina/naloxona em doentes idosos com mais de 65 anos de idade não foram estabelecidas. Não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

Compromisso hepático

Como a farmacocinética de buprenorfina/naloxona pode sofrer alterações em doentes com compromisso hepático, recomenda-se a administração de doses iniciais mais baixas e uma titulação cuidadosa da dose em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado. A associação buprenorfina/naloxona é contraindicada em doentes com compromisso hepático grave (ver secções 4.3 e 5.2).

Compromisso renal

Não é necessária a modificação da dose de buprenorfina/naloxona em doentes com compromisso renal. Recomenda-se precaução quando se tratam doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min) (ver secções 4.4 e 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de buprenorfina/naloxona em crianças com menos de 15 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Apenas para via sublingual e/ou uso bucal.

Para a indução, a buprenorfina/naloxona deverá ser administrada por via sublingual. Para a terapêutica de manutenção, Suboxone película pode ser administrado por uso bucal e/ou por via sublingual.

A película não deve ser engolida. A película é colocada sob a língua ou no interior de cada bochecha até ficar completamente dissolvida. Aconselha-se a que os doentes humedecem a boca antes da administração. Os doentes não devem engolir nem ingerir alimentos ou bebidas até a película estar completamente dissolvida. A película não deve ser movida depois da colocação, devendo demonstrar-se ao doente a técnica de administração correta.

Para uso bucal, deve colocar-se uma película no interior da bochecha direita ou esquerda. Se for necessária uma película adicional para se obter a dose prescrita, deve colocar-se a película adicional na bochecha do lado oposto. A película tem de permanecer no interior da bochecha até se dissolver completamente. Se for necessária uma terceira película para obter a dose prescrita, deve ser colocada no interior da bochecha direita ou esquerda depois das duas primeiras películas se terem dissolvido.

Para a via sublingual, deve colocar-se uma película sob a língua. Se for necessária uma película adicional para se obter a dose prescrita, deve colocar-se a película adicional sob a língua no lado oposto. A película tem de permanecer sob a língua até se dissolver completamente. Se for necessária uma terceira película para obter a dose prescrita, deve ser colocada sob a língua depois das duas primeiras películas se terem dissolvido.

Pode obter-se uma dose diária adicionando várias películas de Suboxone de dosagens diferentes. Esta dose pode ser tomada toda ao mesmo tempo ou em duas porções divididas. A segunda porção deve ser colocada sob a língua e/ou na boca logo após a primeira porção se ter dissolvido.

Não se devem administrar mais do que duas películas ao mesmo tempo. Deverá certificar-se de que as películas não ficam sobrepostas.

A película não foi concebida para ser dividida ou subdividida em doses mais pequenas.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1
- Insuficiência respiratória grave
- Compromisso hepático grave

- Alcoolismo agudo ou *delirium tremens*
- Administração concomitante de antagonistas de opioides (naltrexona, nalmefeno) para o tratamento do alcoolismo ou da dependência de opioides

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Uso indevido, abuso e diversão

A buprenorfina pode ser indevidamente usada ou abusada de maneira semelhante a outros opioides, lícitos ou ilícitos. Alguns riscos do uso indevido e do abuso incluem sobredosagem, disseminação de infecções localizadas e sistêmicas ou virais transmitidas por via sanguínea, depressão respiratória e lesão hepática. O uso indevido da buprenorfina por outra pessoa que não seja o doente a que se destina, acarreta o risco adicional de novos indivíduos toxicodependentes que utilizam a buprenorfina como droga principal de abuso, e pode ocorrer se o medicamento for distribuído para uso ilícito diretamente pelo doente a que se destina ou se não estiver protegida contra roubo.

O tratamento subótimo com buprenorfina/naloxona pode levar ao uso indevido pelo doente, dando origem a uma sobredosagem ou ao abandono do tratamento. Um doente que está submedicado com buprenorfina/naloxona pode continuar a responder a sintomas de privação descontrolados automedicando-se com opioides, álcool ou outros sedativos-hipnóticos, tais como as benzodiazepinas.

Para minimizar o risco de uso indevido, abuso e diversão, devem tomar-se as precauções apropriadas quando se prescreve e dispensa a buprenorfina como, por exemplo, evitar a prescrição de múltiplas repetições da receita na fase inicial do tratamento e efetuar consultas de seguimento do doente com uma monitorização clínica que seja adequada às necessidades do mesmo.

A associação de buprenorfina e de naloxona em Suboxone destina-se a impedir o uso indevido e o abuso da buprenorfina. Prevê-se que o uso indevido por via intravenosa ou intranasal de Suboxone seja menos provável do que a administração isolada de buprenorfina, visto que a naloxona presente neste medicamento pode precipitar a ocorrência de privação em indivíduos dependentes de heroína, metadona ou outros agonistas opioides.

Perturbações respiratórias relacionadas com o sono

Os opioides podem causar perturbações respiratórias relacionadas com o sono, incluindo apneia central do sono (ACS) e hipoxemia relacionada com o sono. A utilização de opioides aumenta o risco de ACS de uma maneira dependente da dose. Em doentes que apresentam ACS, considere reduzir a dose total de opioides.

Depressão respiratória

Foram notificados vários casos de morte causada por depressão respiratória, especialmente quando a buprenorfina foi utilizada em associação com benzodiazepinas (ver secção 4.5) ou quando a mesma não foi utilizada de acordo com a informação de prescrição do medicamento. Também foram notificadas mortes em associação com a administração concomitante de buprenorfina e de outros depressores como o álcool ou outros opioides. Se a buprenorfina for administrada a alguns indivíduos não dependentes de opioides, que não tolerem os efeitos dos opioides, pode ocorrer uma depressão respiratória potencialmente fatal.

Este medicamento deve ser utilizado com cuidado em doentes com asma ou com insuficiência respiratória (p. ex., doença pulmonar obstrutiva crónica, *cor pulmonale*, diminuição da reserva respiratória, hipoxia, hipercapnia, depressão respiratória preexistente ou cifoscoliose [curvatura da coluna vertebral que pode dar origem a dispneia]).

A associação de buprenorfina/naloxona pode causar depressão respiratória grave, potencialmente fatal, em crianças e em pessoas não dependentes no caso de ingestão acidental ou deliberada. Os doentes têm de ser advertidos de que devem conservar a saqueta em segurança, que nunca devem abrir a

saqueta antecipadamente, que devem mantê-la fora do alcance das crianças e de outros membros do agregado familiar e que não devem utilizar este medicamento em frente das crianças. Deverão ser imediatamente contactados os serviços de urgência em caso de ingestão acidental ou de suspeita de ingestão.

Depressão do SNC

A associação de buprenorfina/naloxona pode causar sonolência, especialmente quando administrada juntamente com álcool ou com depressores do sistema nervoso central (SNC) (como benzodiazepinas, tranquilizantes, sedativos ou hipnóticos; ver secções 4.5 e 4.7).

Risco da utilização concomitante de medicamentos sedativos como benzodiazepinas ou medicamentos relacionados

A utilização concomitante de buprenorfina/naloxona e de sedativos como as benzodiazepinas ou medicamentos relacionados pode resultar em sedação, depressão respiratória, coma e morte. Devido a estes riscos, a prescrição concomitante com estes medicamentos sedativos deve ser reservada a doentes para os quais não são possíveis opções de tratamento alternativas. Se for tomada a decisão de prescrever buprenorfina/naloxona concomitantemente com sedativos, deve utilizar-se a dose eficaz mais baixa dos sedativos e a duração do tratamento deve ser o mais curta possível. Os doentes devem ser seguidos frequentemente quanto a sinais e sintomas de depressão respiratória e sedação. Neste contexto, recomenda-se vivamente que os doentes e os seus prestadores de cuidados sejam informados de que têm de estar atentos a estes sintomas (ver secção 4.5).

Síndrome serotoninérgica

A administração concomitante de Suboxone e de outros agentes serotoninérgicos, tais como inibidores da MAO, inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS), inibidores da recaptção da serotonina e norepinefrina (IRSN) ou antidepressivos tricíclicos, pode resultar em síndrome serotoninérgica, uma condição potencialmente fatal (ver secção 4.5).

Caso o tratamento concomitante com outros agentes serotoninérgicos seja clinicamente justificado, aconselha-se a observação cuidadosa do doente, especialmente durante o início do tratamento e os aumentos da dose.

Os sintomas da síndrome serotoninérgica podem incluir alterações do estado mental, instabilidade autonómica, anomalias neuromusculares e/ou sintomas gastrointestinais.

Em caso de suspeita de síndrome serotoninérgica, deve ser considerada uma redução da dose ou a descontinuação da terapêutica em função da gravidade dos sintomas.

Dependência

A buprenorfina é um agonista parcial do recetor dos opíodes μ (μ) e a administração crónica produz dependência do tipo opioide. Estudos em animais, assim como a experiência clínica, têm demonstrado que a buprenorfina pode produzir dependência, embora num nível inferior ao de um agonista total, p. ex., a morfina.

A descontinuação abrupta do tratamento não é recomendada dado que pode resultar numa síndrome de privação cujo início pode ser tardio.

Hepatite e acontecimentos hepáticos

Foram notificados casos de lesão hepática aguda em indivíduos dependentes de opíodes, tanto em ensaios clínicos, como em notificações no período pós-comercialização de reações adversas. O espectro das anomalias varia desde elevações assintomáticas transitórias das transaminases hepáticas até casos de insuficiência hepática, necrose hepática, síndrome hepatorenal, encefalopatia hepática e morte. Em muitos casos, a presença de alterações mitocondriais preexistentes (doença genética, anomalias das enzimas hepáticas, infeção pelo vírus da hepatite B ou vírus da hepatite C, alcoolismo, anorexia, utilização concomitante de outros medicamentos potencialmente hepatotóxicos) e a

utilização contínua de drogas injetáveis poderão ter um papel causal ou contributivo. Estes fatores subjacentes têm de ser considerados antes da prescrição da buprenorfina/naloxona e durante o tratamento. Quando se suspeita de um acontecimento hepático, é necessário efetuar uma avaliação biológica e etiológica adicional. Dependendo das observações, o medicamento pode ser descontinuado cuidadosamente de modo a evitar sintomas de privação e a prevenir um regresso ao uso de drogas ilícitas. Em caso de continuação do tratamento, deve proceder-se a uma monitorização rigorosa da função hepática.

Precipitação da síndrome de privação de opioides

Ao iniciar o tratamento com buprenorfina/naloxona, o médico deverá estar ciente do perfil agonista parcial da buprenorfina e de que esta pode precipitar privação em doentes com dependência de opioides, especialmente se administrada menos de 6 horas após a última utilização de heroína ou de outro opioide de ação rápida ou se administrada menos de 24 horas após a última dose de metadona. Os doentes devem ser monitorizados durante o período de mudança do tratamento com buprenorfina ou metadona para buprenorfina/naloxona, visto que foram notificados sintomas de privação. De modo a evitar a precipitação de privação, deve efetuar-se a indução com buprenorfina/naloxona sempre que forem evidentes sinais objetivos de privação (ver secção 4.2).

Os sintomas de privação também podem estar associados a uma posologia subótima.

Compromisso hepático

Os efeitos do compromisso hepático na farmacocinética da buprenorfina e naloxona foram avaliados num estudo pós-comercialização. As duas substâncias ativas, buprenorfina e naloxona, são metabolizadas extensivamente no fígado, e detetaram-se níveis plasmáticos de buprenorfina e de naloxona mais elevados em doentes com compromisso hepático moderado a grave em comparação com indivíduos saudáveis. Os doentes devem ser monitorizados quanto aos sinais e sintomas de precipitação da privação de opioides, de toxicidade ou de sobredosagem causados pelo aumento dos níveis de naloxona e/ou buprenorfina.

Recomenda-se a realização de provas da função hepática e a documentação do estado de hepatite viral antes de se iniciar a terapêutica. Os doentes que são positivos para hepatite viral, submetidos a medicação concomitante (ver secção 4.5) e/ou com disfunção hepática existente estão em maior risco de desenvolver lesão hepática. Recomenda-se a monitorização regular da função hepática (ver secção 4.4).

A associação de buprenorfina/naloxona deve ser utilizada com precaução em doentes com compromisso hepático moderado (ver secções 4.3 e 5.2). A administração de buprenorfina/naloxona é contraindicada em doentes com insuficiência hepática grave.

Compromisso renal

A eliminação renal pode ser prolongada dado que 30% da dose administrada é eliminada pela via renal. Os metabolitos da buprenorfina acumulam-se em doentes com insuficiência renal. Recomenda-se precaução quando administrada em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min) (ver secções 4.2 e 5.2).

Inibidores das CYP3A4

Os medicamentos que inibem a enzima CYP3A4 podem induzir um aumento das concentrações de buprenorfina. Poderá ser necessário reduzir a dose de buprenorfina/naloxona. Nos doentes que estão já a ser tratados com inibidores da CYP3A4, a dose de buprenorfina/naloxona deve ser cuidadosamente titulada, dado que uma dose inferior pode ser suficiente nestes doentes (ver secção 4.5).

Efeitos de classe

Os opioides podem causar hipotensão ortostática em doentes em ambulatório.

Os opioides podem aumentar a pressão do líquido cefalorraquidiano, o que pode causar convulsões. Portanto, os opioides devem ser utilizados com precaução em doentes com ferimentos na cabeça, lesões intracranianas, noutras circunstâncias nas quais a pressão cefalorraquidiana possa estar aumentada ou em doentes com antecedentes de convulsões.

Os opioides devem ser utilizados com precaução em doentes com hipotensão, com hipertrofia prostática ou com estenose uretral.

A miose induzida por opioides, as alterações no nível de consciência ou as alterações na percepção da dor que ocorrem como um sintoma de doença podem interferir na avaliação do doente ou mascarar o diagnóstico ou a evolução clínica de uma doença concomitante.

Os opioides devem ser utilizados com precaução em doentes com mixedema, com hipotiroidismo ou com insuficiência cortico-suprarrenal (p. ex., doença de Addison).

Demonstrou-se que os opioides aumentam a pressão intracoleoquiana e devem ser utilizados com precaução em doentes com disfunção do trato biliar.

Os opioides devem ser administrados com precaução em doentes idosos ou debilitados.

A utilização concomitante de inibidores da monoaminoxidase (IMAO) pode potenciar os efeitos dos opioides, com base na experiência com morfina (ver secção 4.5).

Excipientes

Este medicamento contém maltitol líquido. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose não devem tomar este medicamento.

Este medicamento contém amarelo-sol (E 110). O amarelo-sol pode causar reações alérgicas. Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por película, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

População pediátrica

Utilização em adolescentes (15 a <18 anos de idade)

Devido à ausência de dados em adolescentes (15 a <18 anos de idade), os doentes deste grupo etário devem ser frequentemente monitorizados durante o tratamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A associação de buprenorfina/naloxona não deve ser administrada juntamente com:

- bebidas alcoólicas ou medicamentos que contenham álcool, visto que o álcool aumenta o efeito sedativo da buprenorfina (ver secção 4.7).

A buprenorfina/naloxona deve ser utilizada com precaução quando administrada concomitantemente com:

- Sedativos como benzodiazepinas ou medicamentos relacionados
A utilização concomitante de opioides com sedativos como as benzodiazepinas ou medicamentos relacionados aumenta o risco de sedação, depressão respiratória, coma e morte devido a um efeito depressor aditivo do SNC. A dose e duração da utilização concomitante de sedativos deve ser limitada (ver secção 4.4). Os doentes deverão ser advertidos de que é extremamente perigoso autoadministrar benzodiazepinas não prescritas enquanto os doentes estiverem a tomar este medicamento e deverão ser aconselhados a utilizar benzodiazepinas

concomitantemente com este medicamento apenas quando indicado pelo seu médico (ver secção 4.4).

- Outros depressores do sistema nervoso central, outros derivados de opioides (p. ex., metadona, analgésicos e antitússicos), alguns antidepressivos, antagonistas dos recetores H_1 sedativos, barbitúricos, outros ansiolíticos diferentes das benzodiazepinas, neurolépticos, clonidina e substâncias relacionadas: estas associações aumentam a depressão do sistema nervoso central. A redução do nível de alerta pode tornar perigosa a condução de veículos e a utilização de máquinas.
- Além disso, pode ser difícil obter uma analgesia adequada quando se administra um agonista opioide total em doentes medicados com buprenorfina/naloxona. Por conseguinte, existe o potencial de sobredosagem com um agonista total, especialmente quando se tenta dominar os efeitos de um agonista parcial da buprenorfina ou quando os níveis de buprenorfina no plasma estão a diminuir.
- Medicamentos serotoninérgicos, tais como inibidores da MAO, inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS), inibidores da recaptção da serotonina e norepinefrina (IRSN) ou antidepressivos tricíclicos, pois o risco de síndrome serotoninérgica, uma condição potencialmente fatal, é acrescido (ver secção 4.4).
- A naltrexona e o nalmefeno são antagonistas opioides que podem bloquear os efeitos farmacológicos da buprenorfina. A coadministração durante tratamentos com buprenorfina/naloxona é contraindicada devido à potencial interação perigosa que pode precipitar um início súbito de sintomas intensos e prolongados de privação opioide (ver secção 4.3).
- Inibidores da CYP3A4: num estudo de interação da buprenorfina com cetoconazol (um inibidor potente da CYP3A4), observou-se um aumento da C_{max} e da AUC (área sob a curva) da buprenorfina (cerca de 50% e 70% respetivamente) e, em menor grau, da norbuprenorfina. Os doentes medicados com Suboxone devem ser cuidadosamente monitorizados, podendo ser necessária a redução da dose se o medicamento for associado a inibidores potentes da CYP3A4 (p. ex., inibidores da protease como o ritonavir, nelfinavir ou indinavir ou antifúngicos azóis, como o cetoconazol ou o itraconazol, e antibióticos macrólidos).
- Indutores da CYP3A4: a utilização concomitante de indutores da CYP3A4 com a buprenorfina pode diminuir as concentrações plasmáticas da buprenorfina, o que resulta potencialmente num tratamento subótimo da dependência de opioides com buprenorfina. Recomenda-se que os doentes medicados com buprenorfina/naloxona sejam cuidadosamente monitorizados no caso de coadministração destes indutores (p. ex., fenobarbital, carbamazepina, fenitoína, rifampicina). A dose de buprenorfina ou do indutor da CYP3A4 pode ter de ser devidamente ajustada.
- A utilização concomitante de IMAO pode potenciar os efeitos dos opioides, com base na experiência com morfina.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de buprenorfina/naloxona em mulheres grávidas, é limitada ou inexistente. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano.

Na fase final da gravidez, a buprenorfina pode induzir depressão respiratória no recém-nascido mesmo após um período de administração curto. A administração prolongada de buprenorfina durante os últimos três meses de gravidez pode provocar uma síndrome de privação no recém-nascido (p. ex.,

hipertonia, tremor neonatal, agitação neonatal, mioclonia ou convulsões). Verifica-se geralmente um atraso do início da síndrome desde várias horas a alguns dias após o nascimento.

Devido à semivida prolongada da buprenorfina, deve considerar-se a monitorização neonatal durante vários dias no final da gravidez, para prevenir o risco de depressão respiratória ou da síndrome de privação em recém-nascidos.

Além disso, a utilização de buprenorfina/naloxona durante a gravidez deve ser avaliada pelo médico. A buprenorfina/naloxona apenas deverá ser administrada durante a gravidez, se o potencial benefício superar o potencial risco para o feto.

Amamentação

Desconhece-se se a naloxona é excretada no leite humano. A buprenorfina e os seus metabolitos são excretados no leite humano. Verificou-se que, em ratos, a buprenorfina inibia a lactação. Consequentemente, a amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com Suboxone.

Fertilidade

Os estudos em animais revelaram uma redução na fertilidade feminina em doses elevadas (exposição sistémica > 2,4 vezes a exposição humana na dose máxima recomendada de 24 mg de buprenorfina, com base na AUC; ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de buprenorfina/naloxona sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas são reduzidos a moderados, quando administrada a doentes dependentes de opioides. Este medicamento pode causar sonolência, tonturas ou dificuldade de raciocínio, especialmente durante a indução do tratamento e o ajuste posológico. Se tomado juntamente com álcool ou com depressores do sistema nervoso central, é provável que o seu efeito seja mais pronunciado (ver secções 4.4 e 4.5).

Os doentes devem ser advertidos sobre a condução ou a utilização de máquinas perigosas, caso a buprenorfina/naloxona possa afetar adversamente a sua capacidade de efetuar estas atividades.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas relacionadas com o tratamento mais frequentemente notificadas durante os ensaios clínicos de referência, foram obstipação e sintomas frequentemente associados à privação de drogas (p. ex., insónia, cefaleias, náuseas, hiperhidrose e dor). Algumas notificações de convulsões, vômitos, diarreia e provas da função hepática elevadas foram consideradas como sendo graves.

As reações adversas relacionadas com o tratamento mais frequentemente notificadas em associação com a administração sublingual ou bucal de buprenorfina/naloxona foram, respetivamente, hipostesia oral e eritema da mucosa oral. As outras reações adversas relacionadas com o tratamento notificadas por mais do que um doente foram obstipação, glossodinia e vômitos.

Lista tabelada de reações adversas

Também são incluídas as reações adversas notificadas durante o período pós-comercialização.

A frequência dos possíveis efeitos indesejáveis abaixo indicados é definida utilizando a seguinte convenção:

Muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1: Reações adversas relacionadas com o tratamento notificadas em ensaios clínicos e farmacovigilância no período pós-comercialização de buprenorfina/naloxona

Classe de Sistemas de Órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecido
<i>Infeções e infestações</i>		Gripe, Infeção, Faringite, Rinite	Infeção das vias urinárias, Infeção vaginal	
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i>			Anemia, Leucocitose, Leucopenia, Linfadenopatia, Trombocitopenia	
<i>Doenças do sistema imunitário</i>			Hipersensibilidade	Choque anafilático
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>			Diminuição do apetite, Hiperglicemia, Hiperlipidemia, Hipoglicemia	
<i>Perturbações do foro psiquiátrico</i>	Insónia	Ansiedade, Depressão, Diminuição da libido, Nervosismo, Raciocínio anormal	Sonhos anormais, Agitação, Apatia, Despersonalização, Toxicodpendência, Humor eufórico, Hostilidade	Alucinações
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	Cefaleias	Enxaqueca, Tonturas, Hipertonia, Parestesia, Sonolência	Amnésia, Perturbação da atenção, Hiperinesia, Convulsões, Perturbação da fala, Tremores	Encefalopatia hepática, Síncope
<i>Afeções oculares</i>		Ambliopia, Perturbação lacrimal	Conjuntivite, Miose, Visão desfocada	
<i>Afeções do ouvido e do labirinto</i>				Vertigens
<i>Cardiopatias</i>			Angina de peito, Bradicardia, Enfarte do miocárdio, Palpitações, Taquicardia,	
<i>Vasculopatias</i>		Hipertensão, Vasodilatação	Hipotensão	Hipotensão ortostática
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i>		Tosse	Asma, Dispneia, Bocejo	Broncospasmo, Depressão respiratória
<i>Doenças gastrointestinais</i>	Obstipação, Náuseas	Dor abdominal, Diarreia, Dispepsia, Flatulência,	Hipostesia oral, Glossodinia, Ulceração da boca, Edema da boca,	Glossite, Estomatite

Classe de Sistemas de Órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecido
		Eritema da mucosa oral, Vômitos	Dor oral, Parestesia oral, Descoloração da língua	
<i>Afeções hepatobiliares</i>		Função hepática anormal		Hepatite, Hepatite aguda, Icterícia, Necrose hepática, Síndrome hepatorenal
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>	Hiperhidrose	Prurido, Erupção cutânea, Urticária	Acne, Alopecia, Dermatite esfoliativa, Pele seca, Massa cutânea	Angioedema
<i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i>		Lombalgia, Artralgia, Espasmos musculares, Mialgia	Artrite	
<i>Doenças renais e urinárias</i>		Anomalias na urina	Albuminúria, Disúria, Hematúria, Nefrolitíase, Retenção urinária	
<i>Doenças dos órgãos genitais e da mama</i>		Disfunção erétil	Amenorreia, Perturbações ejaculatórias, Menorragia, Metrorragia	
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>	Síndrome de privação medicamentosa	Astenia, Dor no peito, Arrepios, Pirexia, Mal-estar geral, Dor, Edema periférico	Hipotermia	Síndrome neonatal de privação medicamentosa
<i>Exames complementares de diagnóstico</i>		Provas da função hepática anormais Diminuição do peso	Aumento da creatinina sérica	Aumento das transaminases
<i>Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações</i>		Lesão	Golpe de calor, Envenenamento (intoxicação)	

Descrição de reações adversas selecionadas

Nos casos de uso indevido do medicamento por via intravenosa, algumas reações adversas são atribuídas ao ato de uso indevido e não ao medicamento propriamente dito e incluem reações locais,

por vezes sépticas (abcesso, celulite), hepatite aguda potencialmente grave e outras infeções como pneumonia e endocardite (ver secção 4.4).

Nos doentes que se apresentam com toxicod dependência marcada, a administração inicial de buprenorfina pode provocar uma síndrome de privação semelhante à associada à naloxona (ver secções 4.2 e 4.4).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do **sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

Sintomas

A depressão respiratória, resultante da depressão do sistema nervoso central, é o sintoma principal que exige intervenção no caso de sobredosagem porque pode dar origem a paragem respiratória e morte. Os sinais de sobredosagem podem também incluir sonolência, ambliopia, miose, hipotensão, náuseas, vômitos e/ou perturbações da fala.

Tratamento

Devem ser instituídas medidas de suporte gerais, incluindo a monitorização rigorosa do estado cardíaco e respiratório do doente. Deve ser implementado o tratamento sintomático da depressão respiratória e instituídas as medidas normais de cuidados intensivos. Deve assegurar-se a permeabilidade das vias respiratórias do doente e ventilação assistida ou controlada. O doente deve ser transferido para um local que disponha de equipamento completo de reanimação.

Se o doente vomitar, devem tomar-se medidas para prevenir a aspiração do vômito.

Recomenda-se a utilização de um antagonista opioide (p. ex., a naloxona), apesar do efeito modesto que este possa ter na reversão dos sintomas respiratórios da buprenorfina em comparação com os seus efeitos sobre os agonistas opioides totais.

Caso se utilize a naloxona, a duração prolongada da ação da buprenorfina deve ser tida em consideração quando se determina o período de tratamento e de vigilância médica necessários para reverter os efeitos de uma sobredosagem. A naloxona pode ser eliminada mais rapidamente do que a buprenorfina, permitindo o retorno dos sintomas de sobredosagem, previamente controlados, da buprenorfina, podendo ser necessária uma perfusão contínua. Se a perfusão não for possível, poderá ser necessário repetir a dose de naloxona. Os ritmos de perfusão intravenosa contínua devem ser titulados de acordo com a resposta do doente.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: outros medicamentos com ação no sistema nervoso, medicamentos para tratamento da toxicod dependência, código ATC: N07BC51.

Mecanismo de ação

A buprenorfina é um agonista/antagonista parcial opioide que se liga aos recetores opioides μ e κ (capa) do cérebro. A sua atividade no tratamento de manutenção opioide é atribuída às suas

propriedades lentamente reversíveis com os recetores opioides μ , que podem minimizar, durante um período prolongado, a necessidade de drogas dos doentes toxicodependentes.

Os efeitos teto (*ceiling*) dos agonistas opioides foram observados durante os estudos de farmacologia clínica em indivíduos dependentes de opioides.

A naloxona é um antagonista a nível dos recetores opioides μ . Quando administrada por via oral ou sublingual nas doses habituais a doentes com privação de opioides, a naloxona exibe um efeito farmacológico reduzido ou nulo, devido ao seu metabolismo de primeira passagem quase completo. Todavia, quando administrada por via intravenosa a indivíduos com dependência de opioides, a presença de naloxona no Suboxone produz efeitos antagonistas marcados de opioides e privação de opioides, impedindo assim o abuso por via intravenosa.

Eficácia e segurança clínicas

Os dados da eficácia e segurança da buprenorfina/naloxona derivam principalmente de um ensaio clínico com a duração de um ano, que incluiu um estudo comparativo, aleatorizado, em dupla ocultação, de 4 semanas, da buprenorfina/naloxona, buprenorfina e placebo, seguido de um estudo de segurança de 48 semanas da buprenorfina/naloxona. Neste ensaio, 326 indivíduos dependentes da heroína foram atribuídos aleatoriamente a 16 mg por dia de buprenorfina/naloxona, a 16 mg de buprenorfina por dia ou a placebo. Nos indivíduos atribuídos aleatoriamente a um dos tratamentos ativos, o tratamento começou com um comprimido de 8 mg de buprenorfina no Dia 1, seguido de 16 mg (dois comprimidos de 8 mg) de buprenorfina no Dia 2. No Dia 3, os indivíduos aleatorizados para o tratamento com buprenorfina/naloxona passaram para a associação terapêutica em comprimidos. Os indivíduos foram observados diariamente na clínica (segunda-feira a sexta-feira) para avaliações da posologia e da eficácia. Foram dadas doses para toma no domicílio durante os fins de semana. A comparação principal do estudo consistiu na avaliação da eficácia individual da buprenorfina e da buprenorfina/naloxona em relação ao placebo. A percentagem de amostras de urina colhidas três vezes por semana, que eram negativas relativamente a opioides não incluídos no estudo, foi estatisticamente mais elevada tanto para a buprenorfina/naloxona *versus* placebo ($p < 0,0001$) como para a buprenorfina *versus* placebo ($p < 0,0001$).

Num estudo em dupla ocultação, com dupla simulação, com grupos paralelos, que comparou a solução etanólica de buprenorfina com um controlo ativo de um agonista total, foram aleatorizados 162 indivíduos para receber a solução etanólica sublingual de buprenorfina na dose de 8 mg/dia (uma dose sensivelmente comparável à dose de 12 mg/dia de buprenorfina/naloxona), ou duas doses relativamente baixas do controlo ativo, uma das quais era suficientemente baixa para servir como alternativa ao placebo, durante uma fase de indução de 3 a 10 dias, uma fase de manutenção de 16 semanas e uma fase de desintoxicação de 7 semanas. A buprenorfina foi titulada até à dose de manutenção no Dia 3; as doses do controlo ativo foram tituladas de forma mais gradual. Com base na permanência em tratamento e na percentagem de amostras de urina colhidas três vezes por semana que foram negativas relativamente a opioides não incluídos no estudo, verificou-se que a buprenorfina foi mais eficaz do que a dose baixa do controlo em manter os dependentes de heroína em tratamento e em reduzir o seu uso de opioides durante o tratamento. A eficácia da buprenorfina na dose de 8 mg por dia foi semelhante à da dose moderada do controlo ativo, embora não se tenha demonstrado equivalência.

Num estudo RCT (ensaio controlado e aleatorizado) multicêntrico, 92 doentes receberam Suboxone película ou Suboxone comprimidos sublinguais após um período de pré-inclusão de 7 dias com Suboxone comprimidos sublinguais. Demorou em média 4 minutos para os comprimidos sublinguais se dissolverem visivelmente e em média 3 minutos para a película sublingual se dissolver. No que respeita à amovibilidade das películas aplicadas por via sublingual, demonstrou-se que decorridos 30 segundos após a aplicação de uma película, nenhum dos participantes do estudo conseguiu remover parte ou toda a película. Contudo, quando foram administradas 2 ou mais películas, a probabilidade de que os participantes fossem capazes de remover parte ou toda a película após 30 segundos foi maior. Não se devem administrar mais do que duas películas ao mesmo tempo (ver secção 4.2).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Buprenorfina

Absorção

A buprenorfina, quando tomada por via oral, sofre um metabolismo de primeira passagem com N-desalquilação e glucuroconjugação no intestino delgado e no fígado. A utilização deste medicamento por via oral é, portanto, inadequada.

Observou-se um aumento dos níveis plasmáticos da buprenorfina com doses crescentes sublinguais de buprenorfina/naloxona. Observou-se uma variabilidade ampla entre doentes nos níveis plasmáticos de buprenorfina, mas a variabilidade individual foi baixa.

Tabela 2. Parâmetros farmacocinéticos (média ± DP) da buprenorfina e da naloxona após administração sublingual de Suboxone película

Parâmetro farmacocinético	Dose (mg) de Suboxone película			
	2 mg/0,5 mg	4 mg/1 mg*	8 mg/2 mg	12 mg/3 mg
Buprenorfina				
C _{max} (ng/ml)	0,947 ± 0,374	1,40 ± 0,687	3,37 ± 1,80	4,55 ± 2,50
Mediana do T _{max} (h), (mín-máx)	1,53 (0,75 - 4,0)	1,50 (0,5; 3,0)	1,25 (0,75 - 4,0)	1,50 (0,5; 3,0)
AUC _{inf} (ng.h/ml)	8,654 ± 2,854	13,71 ± 5,875	30,45 ± 13,03	42,06 ± 14,64
t _{1/2} (h)	33,41 ± 13,01	24,30 ± 11,03	32,82 ± 9,81	34,66 ± 9,16
Norbuprenorfina				
C _{max} (ng/ml)	0,312 ± 0,140	0,617 ± 0,311	1,40 ± 1,08	2,37 ± 1,87
Mediana do T _{max} (h), (mín-máx)	1,38 (0,5 - 8,0)	1,25 (0,5; 48,0)	1,25 (0,75 - 12,0)	1,25 (0,75; 8,0)
AUC _{inf} (ng.h/ml)	14,52 ± 5,776	23,73 ± 10,60	54,91 ± 36,01	71,77 ± 29,38
t _{1/2} (h)	56,09 ± 31,14	45,96 ± 40,13	41,96 ± 17,92	34,36 ± 7,92
Naloxona				
C _{max} (ng/ml)	0,054 ± 0,023	0,0698 ± 0,0378	0,193 ± 0,091	0,238 ± 0,144
Mediana do T _{max} (h), (mín-máx)	0,75 (0,5 - 2,0)	0,75 (0,5; 1,5)	0,75 (0,5 - 1,25)	0,75 (0,50; 1,25)
AUC _{inf} (ng.h/ml)	0,137 ± 0,043	0,204 ± 0,108	0,481 ± 0,201	0,653 ± 0,309
t _{1/2} (h)	5,00 ± 5,52	3,91 ± 3,37	6,25 ± 3,14	11,91 ± 13,80

*Não existem dados relativos à película com a dosagem de 4 mg/1 mg; a sua composição é proporcional à da película com a dosagem de 2 mg/0,5 mg e tem um tamanho igual a 2 vezes o da película com a dosagem de 2 mg/0,5 mg.

Tabela 3. Alterações nos parâmetros farmacocinéticos de Suboxone película administrado por via sublingual ou bucal em comparação com Suboxone comprimido sublingual

Posologia	Parâmetro fármaco-cinético	Aumento relativo à buprenorfina			Parâmetro fármaco-cinético	Aumento relativo à naloxona		
		Película sublingual comparada com o comprimido sublingual	Película bucal comparada com o comprimido sublingual	Película bucal comparada com a película sublingual		Película sublingual comparada com o comprimido sublingual	Película bucal comparada com o comprimido sublingual	Película bucal comparada com a película sublingual
1 x 2 mg/0,5 mg	C _{max}	22%	25%	-	C _{max}	-	-	-
	AUC _{0-last}	-	19%	-	AUC _{0-last}	-	-	-
2 x 2 mg/0,5 mg	C _{max}	-	21%	21%	C _{max}	-	17%	21%
	AUC _{0-last}	-	23%	16%	AUC _{0-last}	-	22%	24%
1 x 8 mg/2 mg	C _{max}	28%	34%	-	C _{max}	41%	54%	-
	AUC _{0-last}	20%	25%	-	AUC _{0-last}	30%	43%	-
1 x 12 mg/3 mg	C _{max}	37%	47%	-	C _{max}	57%	72%	9%
	AUC _{0-last}	21%	29%	-	AUC _{0-last}	45%	57%	-
1 x 8 mg/2 mg adicional 2 x 2 mg/0,5 mg	C _{max}	-	27%	13%	C _{max}	17%	38%	19%
	AUC _{0-last}	-	23%	-	AUC _{0-last}	-	30%	19%

Nota 1. ‘-’ representa ausência de alteração quando os intervalos de confiança de 90% das razões das médias geométricas dos valores das C_{max} e AUC_{0-last} estão dentro dos limites de 80% a 125%.

Nota 2. Não existem dados relativos à película com a dosagem de 4 mg/1 mg; a sua composição é proporcional à da película com a dosagem de 2 mg/0,5 mg e tem um tamanho igual a 2 vezes o da película com a dosagem de 2 mg/0,5 mg.

Distribuição

A absorção da buprenorfina é seguida de uma fase de distribuição rápida (semivida de distribuição de 2 a 5 horas).

A buprenorfina é altamente lipofílica, o que leva a uma penetração rápida através da barreira hematoencefálica.

A buprenorfina apresenta uma ligação às proteínas de aproximadamente 96%, principalmente à globulina alfa e à globulina beta.

Biotransformação

A buprenorfina é metabolizada principalmente através de N-desalquilação pela CYP3A4 microsômica hepática. A molécula original e o principal metabolito desalquilado, a norbuprenorfina, sofrem uma glucuronidação subsequente. A norbuprenorfina liga-se aos recetores opioides *in vitro*; contudo, desconhece-se se a norbuprenorfina contribui para o efeito global de buprenorfina/naloxona.

Eliminação

A eliminação da buprenorfina é bi ou tri-exponencial e a semivida de eliminação terminal média do plasma está indicada na Tabela 2.

A buprenorfina é eliminada nas fezes (~70%) por excreção biliar dos metabolitos glucuroconjugados, sendo a restante fração (~30%) excretada na urina.

Linearidade/não linearidade

Tanto a C_{max} como a AUC da buprenorfina aumentaram de maneira linear com o aumento da dose (no intervalo de 4 mg a 16 mg), embora o aumento não fosse diretamente proporcional à dose.

Naloxona

Absorção

As concentrações plasmáticas máximas médias de naloxona foram demasiado baixas para avaliar a proporcionalidade relativamente à dose e, em sete de oito indivíduos testados que apresentavam níveis plasmáticos acima do limite de quantificação (0,05 ng/ml), a naloxona não foi detetada depois de decorridas 2 horas pós-dose.

Não se demonstrou que a naloxona afetasse a farmacocinética da buprenorfina, e tanto os comprimidos sublinguais de buprenorfina como a película sublingual de buprenorfina/naloxona libertam concentrações plasmáticas semelhantes de buprenorfina.

Distribuição

A naloxona apresenta uma ligação às proteínas de aproximadamente 45%, principalmente à albumina.

Biotransformação

A naloxona é metabolizada no fígado, principalmente por conjugação com glucuronido, e é excretada na urina.

A naloxona sofre glucuronidação direta em naloxona 3-glucuronido, assim como N-desalquilação e redução do grupo 6-oxo.

Eliminação

A naloxona é excretada na urina, com uma semivida de eliminação média do plasma que varia entre 2 a 12 horas.

Populações especiais

Idosos

Não estão disponíveis dados farmacocinéticos em doentes idosos.

Compromisso renal

A eliminação renal desempenha um papel relativamente pequeno (~30%) na depuração global da buprenorfina/naloxona. Não é necessária uma modificação da dose com base na função renal, mas recomenda-se precaução quando se administra o medicamento a indivíduos com compromisso renal grave (ver secção 4.3).

Compromisso hepático

O efeito do compromisso hepático na farmacocinética da buprenorfina foi avaliado num estudo pós-comercialização. A tabela 4 resume os resultados de um ensaio clínico no qual a exposição de buprenorfina e naloxona foi determinada após a administração de um comprimido sublingual de buprenorfina/naloxona de 2,0/0,5 mg em indivíduos saudáveis e em indivíduos com diversos graus de compromisso hepático.

Tabela 4. Efeito do compromisso hepático nos parâmetros farmacocinéticos da buprenorfina e naloxona após a administração de Suboxone (alteração relativa a indivíduos saudáveis)

Parâmetro farmacocinético	Compromisso hepático ligeiro (Classe A de Child-Pugh) (n = 9)	Compromisso hepático moderado (Classe B de Child-Pugh) (n = 8)	Compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh) (n = 8)
Buprenorfina			
C _{max}	Aumento de 1,2 vezes	Aumento de 1,1 vezes	Aumento de 1,7 vezes
AUC _{last}	Semelhante ao controlo	Aumento de 1,6 vezes	Aumento de 2,8 vezes
Naloxona			
C _{max}	Semelhante ao controlo	Aumento de 2,7 vezes	Aumento de 11,3 vezes
AUC _{last}	Diminuição de 0,2 vezes	Aumento de 3,2 vezes	Aumento de 14,0 vezes

No global, a exposição plasmática da buprenorfina aumentou aproximadamente 3 vezes em doentes com compromisso da função hepática grave, enquanto a exposição plasmática da naloxona aumentou 14 vezes com a função hepática gravemente comprometida.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A associação de buprenorfina e naloxona foi investigada em estudos de toxicidade aguda e de dose repetida (até 90 dias em ratos) em animais. Não se observou potenciação sinérgica da toxicidade. Os efeitos indesejáveis basearam-se na atividade farmacológica conhecida de substâncias agonistas e/ou antagonistas de opioides.

A associação (4:1) de cloridrato de buprenorfina e de cloridrato de naloxona não foi mutagénica num ensaio de mutação bacteriana (teste de Ames) e não foi clastogénica num ensaio citogenético *in vitro* em linfócitos humanos ou num teste do micronúcleo intravenoso no rato.

Os estudos de reprodução mediante administração oral de buprenorfina:naloxona (rácio de 1:1) indicaram que ocorreu embriofetalidade em ratos na presença de toxicidade materna em todas as doses. A dose mais baixa estudada representou múltiplos da exposição de 1 vez para a buprenorfina e de 5 vezes para a naloxona numa dose máxima terapêutica humana calculada numa base de mg/m². Não se observou toxicidade no desenvolvimento em coelhos com doses tóxicas maternas. Além disso, não se observou teratogenicidade em ratos ou em coelhos. Não se realizou um estudo peri- e pós-natal com a buprenorfina/naloxona; contudo, a administração oral materna de buprenorfina em doses altas durante a gestação e aleitamento resultou em dificuldades no parto (possivelmente devido ao efeito sedativo da buprenorfina), elevada mortalidade neonatal e num ligeiro atraso no desenvolvimento de algumas funções neurológicas (reflexo postural e reflexo de Moro) em ratos recém-nascidos.

No rato, a administração de buprenorfina/naloxona na dieta com níveis de dose iguais ou superiores a 500 ppm produziu uma redução da fertilidade demonstrada por uma diminuição das taxas de concepção nas fêmeas. Uma dose na dieta de 100 ppm (exposição estimada de aproximadamente 2,4 vezes para a buprenorfina numa dose humana de 24 mg de buprenorfina/naloxona baseada na AUC, com níveis plasmáticos de naloxona abaixo do limite de deteção em ratos) não exerceu qualquer efeito adverso na fertilidade em fêmeas.

Realizou-se um estudo de carcinogenicidade em ratos com buprenorfina/naloxona em doses de 7 mg/kg/dia, 30 mg/kg/dia e 120 mg/kg/dia, com múltiplos da exposição estimada de 3 vezes a 75 vezes, com base numa dose sublingual diária humana de 16 mg, calculada numa base de mg/m². Observaram-se aumentos estatisticamente significativos da incidência de adenomas benignos das células intersticiais testiculares (de Leydig) em todos os grupos posológicos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Macrogol
Maltitol líquido
Essência de lima natural
Hipromelose
Ácido cítrico
Acessulfamo potássico
Citrato de sódio
Amarelo-sol (E 110)

Tinta de impressão
Propilenoglicol (E1520)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável

6.3 Prazo de validade

2 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25 °C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

As películas são acondicionadas em saquetas individuais, resistentes à abertura por crianças, constituídas por quatro camadas compostas de tereftalato de polietileno (PET), polietileno de baixa densidade (PEBD), folha de alumínio e polietileno de baixa densidade (PEBD), que são termoseladas nos bordos.

Apresentações: 7 × 1, 14 × 1 e 28 × 1 películas sublinguais.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublin 2
D02 DK44
Irlanda

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

Suboxone 4 mg/1 mg película sublingual
EU/1/06/359/010 7 × 1 película sublingual
EU/1/06/359/011 14 × 1 película sublingual
EU/1/06/359/012 28 × 1 película sublingual

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

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 26 de setembro de 2006

Data da última renovação: 16 de setembro de 2011

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublin 2
D02 DK44
Irlanda

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica especial e restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM DE 7 e 28 COMPRIMIDOS DE 2 mg

1. NOME DO MEDICAMENTO

Suboxone 2 mg/0,5 mg comprimidos sublinguais
buprenorfina/naloxona

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido sublingual contém 2 mg de buprenorfina (sob a forma de cloridrato) e 0,5 mg de naloxona (sob a forma de cloridrato di-hidratado).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose mono-hidratada.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

7 comprimidos sublinguais
28 comprimidos sublinguais

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via sublingual.
Não engolir.
Manter o comprimido sob a língua até dissolução.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublin 2
D02 DK44
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/06/359/001 7 comprimidos sublinguais de 2 mg
EU/1/06/359/002 28 comprimidos sublinguais de 2 mg

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Suboxone 2 mg/0,5 mg comprimidos sublinguais

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS *BLISTER* OU FITAS
CONTENTORAS**

EMBALAGEM DE 7 e 28 COMPRIMIDOS DE 2 mg

1. NOME DO MEDICAMENTO

Suboxone 2 mg/0,5 mg comprimidos sublinguais
buprenorfina/naloxona

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Indivior Europe Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM DE 7 e 28 COMPRIMIDOS DE 8 mg

1. NOME DO MEDICAMENTO

Suboxone 8 mg/2 mg comprimidos sublinguais
buprenorfina/naloxona

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido sublingual contém 8 mg de buprenorfina (sob a forma de cloridrato) e 2 mg de naloxona (sob a forma de cloridrato di-hidratado).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose mono-hidratada.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

7 comprimidos sublinguais
28 comprimidos sublinguais

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via sublingual.
Não engolir.
Manter o comprimido sob a língua até dissolução.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublin 2
D02 DK44
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/06/359/003 7 comprimidos sublinguais de 8 mg
EU/1/06/359/004 28 comprimidos sublinguais de 8 mg

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Suboxone 8 mg/2 mg comprimidos sublinguais

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS *BLISTER* OU FITAS
CONTENTORAS**

EMBALAGEM DE 7 e 28 COMPRIMIDOS DE 8 mg

1. NOME DO MEDICAMENTO

Suboxone 8 mg/2 mg comprimidos sublinguais
buprenorfina/naloxona

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Indivior Europe Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM DE 7 e 28 COMPRIMIDOS DE 16 mg****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Suboxone 16 mg/4 mg comprimidos sublinguais
buprenorfina/naloxona

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido sublingual contém 16 mg de buprenorfina (sob a forma de cloridrato) e 4 mg de naloxona (sob a forma de cloridrato di-hidratado).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose mono-hidratada.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

7 comprimidos sublinguais
28 comprimidos sublinguais

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via sublingual.
Não engolir.
Manter o comprimido sob a língua até dissolução.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublin 2
D02 DK44
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/06/359/005 7 comprimidos sublinguais de 16 mg
EU/1/06/359/006 28 comprimidos sublinguais de 16 mg

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Suboxone 16 mg/4 mg comprimidos sublinguais

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS *BLISTER* OU FITAS
CONTENTORAS**

EMBALAGEM DE 7 e 28 COMPRIMIDOS DE 16 mg

1. NOME DO MEDICAMENTO

Suboxone 16 mg/4 mg comprimidos sublinguais
buprenorfina/naloxona

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Indivior Europe Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Suboxone 2 mg/0,5 mg película sublingual
buprenorfina/naloxona

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada película contém 2 mg de buprenorfina (sob a forma de cloridrato) e 0,5 mg de naloxona (sob a forma de cloridrato di-hidratado).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém maltitol líquido e amarelo-sol (E110)
Ver o folheto informativo para mais informações

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Película sublingual

7 × 1 película sublingual
14 × 1 película sublingual
28 × 1 película sublingual

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Apenas por via sublingual e/ou uso bucal.
Não engolir ou mastigar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 25 °C

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublin 2
D02 DK44
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Suboxone 2 mg/0,5 mg película sublingual

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

SAQUETA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Suboxone 2 mg/0,5 mg película sublingual
buprenorphine/naloxone
buprenorfina/naloxona

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Via sublingual e/ou uso bucal

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 película sublingual

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Suboxone 4 mg/1 mg película sublingual
buprenorfina/naloxona

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada película contém 4 mg de buprenorfina (sob a forma de cloridrato) e 1 mg de naloxona (sob a forma de cloridrato di-hidratado).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém maltitol líquido e amarelo-sol (E110)
Ver o folheto informativo para mais informações

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Película sublingual

7 × 1 película sublingual
14 × 1 película sublingual
28 × 1 película sublingual

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Apenas por via sublingual e/ou uso bucal.
Não engolir ou mastigar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 25 °C

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublin 2
D02 DK44
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Suboxone 4 mg/1 mg película sublingual

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

SAQUETA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Suboxone 4 mg/1 mg película sublingual
buprenorphine/naloxone
buprenorfina/naloxona

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Via sublingual e/ou uso bucal

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 película sublingual

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Suboxone 8 mg/2 mg película sublingual
buprenorfina/naloxona

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada película contém 8 mg de buprenorfina (sob a forma de cloridrato) e 2 mg de naloxona (sob a forma de cloridrato di-hidratado).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém maltitol líquido e amarelo-sol (E110)
Ver o folheto informativo para mais informações

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Película sublingual

7 × 1 película sublingual
14 × 1 película sublingual
28 × 1 película sublingual

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Apenas por via sublingual e/ou uso bucal.
Não engolir ou mastigar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 25 °C

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublin 2
D02 DK44
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Suboxone 8 mg/2 mg película sublingual

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

SAQUETA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Suboxone 8 mg/2 mg película sublingual
buprenorphine/naloxone
buprenorfina/naloxona

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Via sublingual e/ou uso bucal

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 película sublingual

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Suboxone 12 mg/3 mg película sublingual
buprenorfina/naloxona

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada película contém 12 mg de buprenorfina (sob a forma de cloridrato) e 3 mg de naloxona (sob a forma de cloridrato di-hidratado).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém maltitol líquido e amarelo-sol (E110)
Ver o folheto informativo para mais informações

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Película sublingual

7 × 1 película sublingual
14 × 1 película sublingual
28 × 1 película sublingual

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Apenas por via sublingual e/ou uso bucal.
Não engolir ou mastigar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 25 °C

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublin 2
D02 DK44
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Suboxone 12 mg/3 mg película sublingual

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

SAQUETA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Suboxone 12 mg/3 mg película sublingual
buprenorphine/naloxone
buprenorfina/naloxona

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Via sublingual e/ou uso bucal

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 película sublingual

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Suboxone 2 mg/0,5 mg comprimidos sublinguais

Suboxone 8 mg/2 mg comprimidos sublinguais

Suboxone 16 mg/4 mg comprimidos sublinguais

buprenorfina / naloxona

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Suboxone e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Suboxone
3. Como tomar Suboxone
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Suboxone
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Suboxone e para que é utilizado

Suboxone é utilizado para tratar a dependência de opioides (narcóticos) como a heroína ou a morfina em doentes que concordaram em serem tratados para a sua toxicodependência.

Suboxone é utilizado em adultos e adolescentes com mais de 15 anos de idade que estão também a receber apoio médico, social e psicológico.

2. O que precisa de saber antes de tomar Suboxone

Não tome Suboxone

- se tem **alergia à buprenorfina, à naloxona** ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)
- se tem **problemas respiratórios graves**
- se tem **problemas graves de fígado**
- se está **intoxicado devido ao álcool** ou se tem tremores, suores, ansiedade, confusão ou alucinações causados pelo álcool
- se está a **tomar naltrexona** ou **nalmefeno** para o tratamento da dependência de álcool ou de opioides.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar Suboxone, se tiver:

- asma ou outros problemas respiratórios
- problemas de fígado como hepatite
- tensão arterial baixa
- tido recentemente uma lesão na cabeça ou uma doença cerebral
- uma doença urinária (especialmente associada ao aumento do volume da próstata nos homens)
- qualquer doença renal

- problemas da tireoide
- doença cortico-suprarrenal (por exemplo, doença de Addison)
- depressão ou outras patologias que são tratadas com antidepressivos.
A utilização destes medicamentos juntamente com Suboxone pode causar síndrome serotoninérgica, uma condição potencialmente fatal (ver “Outros medicamentos e Suboxone”).

Aspetos importantes a ter em consideração:

- Deverão ser imediatamente contactados os serviços de urgência em caso de ingestão acidental ou de suspeita de ingestão.
- **Monitorização adicional**
Poderá ser monitorizado mais frequentemente pelo seu médico se tiver mais de 65 anos de idade.
- **Uso indevido e abuso**
Este medicamento pode ser um alvo para pessoas que abusam de medicamentos sujeitos a receita médica, e deve ser mantido num local seguro para o proteger contra roubo (ver secção 5). **Não dê este medicamento a outra pessoa. Pode causar-lhe a morte ou prejudicá-la de qualquer outro modo.**
- **Problemas respiratórios**
Algumas pessoas morreram devido a insuficiência respiratória (incapacidade de respirar) por terem utilizado indevidamente este medicamento ou por o terem tomado juntamente com outros depressores do sistema nervoso central, como o álcool, benzodiazepinas (tranquilizantes) ou outros opioides.

Este medicamento pode causar depressão respiratória grave, possivelmente fatal (capacidade reduzida para respirar) em crianças e pessoas não dependentes que tomaram acidentalmente ou deliberadamente este medicamento.
- **Perturbações respiratórias relacionadas com o sono**
Suboxone pode causar perturbações respiratórias relacionadas com o sono tais como apneia do sono (interrupções da respiração durante o sono) e hipoxemia relacionada com o sono (nível baixo de oxigénio no sangue). Os sintomas podem incluir interrupções da respiração durante o sono, despertares noturnos devido a falta de ar, dificuldades em manter o sono ou sonolência excessiva durante o dia. Se você ou outra pessoa observarem estes sintomas, contacte o seu médico. Uma redução da dose pode ser considerada pelo seu médico.
- **Dependência**
Este medicamento pode causar dependência.
- **Sintomas de privação**
Este medicamento pode causar sintomas de privação de opioides se o tomar logo depois de ter tomado opioides. Deve esperar pelo menos seis horas após ter utilizado um opioide de ação rápida (por exemplo, morfina, heroína) ou pelo menos 24 horas após ter utilizado um opioide de ação prolongada, como a metadona.

Este medicamento também pode causar sintomas de privação se a sua administração for interrompida abruptamente. Ver secção 3 “Interrupção do tratamento”.
- **Lesão do fígado**
Foram comunicados casos de lesão do fígado depois da administração de Suboxone, especialmente quando o medicamento é usado indevidamente. Esta lesão também pode ser causada por infeções virais (hepatite C crónica), abuso de álcool, anorexia ou pela utilização de outros medicamentos que têm a capacidade de lesarem o fígado (ver secção 4). **O seu médico poderá realizar regularmente análises ao sangue para monitorizar o estado do seu fígado.**

Informe o seu médico se tiver quaisquer problemas de fígado antes de iniciar o tratamento com Suboxone.

- **Tensão arterial**

Este medicamento pode provocar uma diminuição súbita da sua tensão arterial, fazendo com que tenha tonturas caso se levante com demasiada rapidez da posição sentada ou deitada.

- **Diagnóstico de afeções médicas não relacionadas**

Este medicamento pode mascarar os sintomas de dor que poderão ajudar no diagnóstico de algumas doenças. Deve informar o seu médico de que está a tomar este medicamento.

Crianças e adolescentes

Não dê este medicamento a crianças com menos de 15 anos de idade. Se tiver entre 15 e 18 anos de idade, o seu médico pode monitorizá-lo mais cuidadosamente durante o tratamento devido à ausência de dados neste grupo de idades.

Outros medicamentos e Suboxone

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Alguns medicamentos podem aumentar os efeitos indesejáveis de Suboxone, estes podem ser graves. Não tome outros medicamentos enquanto estiver a tomar Suboxone sem primeiro falar com o seu médico, especialmente:

- **Benzodiazepinas** (utilizadas para tratar a ansiedade ou perturbações do sono), como diazepam, temazepam, alprazolam. A utilização concomitante de Suboxone com sedativos, como as benzodiazepinas ou outros medicamentos relacionados, aumenta o risco de sonolência, dificuldade em respirar (depressão respiratória), coma e pode constituir um risco de vida. Por esta razão, a utilização concomitante deverá ser considerada apenas quando não são possíveis outras opções de tratamento.
Contudo, se o seu médico receitar Suboxone juntamente com sedativos, a dose e a duração do tratamento concomitante deve ser limitada pelo seu médico.
Informe o seu médico sobre todos os sedativos que esteja a tomar e siga rigorosamente as recomendações sobre doses feitas pelo seu médico. Pode ser útil informar amigos ou familiares para que eles estejam atentos aos sinais e sintomas acima indicados. Contacte o seu médico quando tiver estes sintomas.
- **Outros medicamentos que podem causar-lhe sonolência que são** utilizados para tratar condições como ansiedade, dificuldade em dormir, convulsões, dor. Este tipo de medicamentos pode reduzir os seus níveis de atenção dificultando a condução e utilização de máquinas. Podem também causar depressão do sistema nervoso central, o que é muito grave. Inclui-se abaixo uma lista de exemplos deste tipo de medicamentos:
 - Outros medicamentos que contêm opioides, como a metadona, alguns analgésicos e antitússicos.
 - Os antidepressivos (utilizados para tratar a depressão), como a isocarboxazida, fenelzina, selegilina, tranilcipromina e valproato, podem intensificar os efeitos deste medicamento.
 - Antagonistas dos recetores H₁ sedativos (utilizados para tratar reações alérgicas) como a difenidramina e a clorofenamina.
 - Barbitúricos (utilizados para induzir o sono ou a sedação) como o fenobarbital e o secobarbital.
 - Tranquilizantes (utilizados para induzir o sono ou a sedação) como o hidrato de cloral.
- Antidepressivos, tais como moclobemida, tranilcipromina, citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, duloxetina, venlafaxina, amitriptilina, doxepina ou trimipramina. Estes medicamentos podem interagir com Suboxone e poderá experienciar sintomas tais como contrações rítmicas involuntárias dos músculos, incluindo os músculos que

controlam o movimento dos olhos, agitação, alucinações, coma, transpiração excessiva, tremor, exagero de reflexos, aumento da tensão muscular, temperatura corporal acima de 38 °C. Contacte o seu médico se experienciar estes sintomas.

- A clonidina (utilizada para tratar a tensão arterial elevada) pode prolongar os efeitos deste medicamento.
- Os antirretrovirais (utilizados para tratar o VIH), como o ritonavir, nelfinavir e o indinavir podem intensificar os efeitos deste medicamento.
- Alguns agentes antifúngicos (utilizados para tratar infeções por fungos), como o cetoconazol, itraconazol, certos antibióticos, podem prolongar os efeitos deste medicamento.
- Alguns medicamentos podem diminuir os efeitos de Suboxone. Estes incluem medicamentos utilizados para tratar a epilepsia (como a carbamazepina e a fenitoína) e medicamentos utilizados para tratar a tuberculose (rifampicina).
- A naltrexona e o nalmefeno (medicamentos utilizados para tratar doenças aditivas) podem impedir os efeitos terapêuticos de Suboxone. Não devem ser tomados ao mesmo tempo que Suboxone porque podem surgir subitamente sintomas de privação prolongados e intensos.

Suboxone com alimentos, bebidas e álcool

Não consuma álcool enquanto estiver a ser tratado com este medicamento. O álcool pode causar sonolência e pode aumentar o risco de insuficiência respiratória se for tomado com Suboxone. Não engula nem ingira quaisquer alimentos ou bebidas enquanto o comprimido não estiver completamente dissolvido.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento. Os riscos da utilização de Suboxone em mulheres grávidas não são conhecidos. O seu médico decidirá se o seu tratamento deve continuar com um medicamento alternativo.

Quando tomados durante a gravidez, especialmente na fase final da gravidez, medicamentos como Suboxone podem causar sintomas de privação de drogas, incluindo problemas respiratórios no seu bebé recém-nascido. Estes podem manifestar-se vários dias após o nascimento.

Não amamente enquanto estiver a tomar este medicamento, dado que a buprenorfina passa para o leite materno.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não conduza, não ande de bicicleta, não utilize ferramentas ou máquinas, nem efetue atividades perigosas **até saber como é que este medicamento o afeta**. Suboxone pode causar sonolência, tonturas ou alterar o seu raciocínio. Isto pode acontecer com mais frequência nas primeiras semanas do tratamento quando a sua dose estiver a ser alterada, mas poderá acontecer também se beber álcool ou tomar outros medicamentos sedativos ao mesmo tempo que toma Suboxone.

Suboxone contém lactose e sódio.

Este medicamento contém lactose. Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Suboxone

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

O seu tratamento é receitado e monitorizado por médicos experientes no tratamento da toxicodependência.

O seu médico determinará qual é a melhor dose para o seu caso. Durante o seu tratamento, o médico poderá ajustar a dose dependendo da sua resposta ao tratamento.

Início do tratamento

A dose inicial recomendada em adultos e adolescentes com mais de 15 anos de idade é geralmente de dois comprimidos sublinguais de 2 mg/0,5 mg de Suboxone.

Esta dose pode ser repetida até duas vezes no Dia 1 dependendo das suas necessidades.

Antes de tomar a primeira dose de Suboxone, deve estar ciente dos sinais evidentes de privação. O seu médico dir-lhe-á quando deve tomar a primeira dose.

- Início do tratamento com Suboxone enquanto ainda está **dependente da heroína**

Se estiver dependente de heroína ou de um opioide de ação rápida, a sua primeira dose deve ser tomada quando surgirem sinais de privação, **pelo menos 6 horas depois de ter utilizado pela última vez opioides.**

- Início do tratamento com Suboxone enquanto ainda está **dependente da metadona**

Se tem estado a tomar metadona ou um opioide de ação prolongada, a dose de metadona deve idealmente ser reduzida para menos de 30 mg/dia antes de iniciar a terapêutica com Suboxone. A primeira dose de Suboxone deve ser tomada quando surgirem sinais de privação, e **pelo menos 24 horas depois de ter utilizado pela última vez metadona.**

Como tomar Suboxone

- Tome a dose uma vez por dia colocando os comprimidos debaixo da língua.
- Mantenha os comprimidos sob a língua até se **terem dissolvido completamente.** Isto poderá demorar entre 5-10 minutos.
- Não mastigue nem engula os comprimidos, porque o medicamento não atuará e poderá ter sintomas de privação.

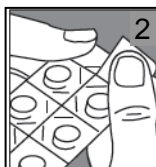
Não consuma alimentos ou bebidas enquanto os comprimidos não se tiverem dissolvido completamente.

Como retirar o comprimido do blister

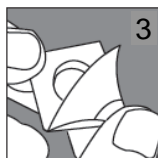


1 – Não prima o comprimido através da folha de alumínio.

1



2 – Retire apenas uma secção da embalagem blister, rasgando ao longo da linha perfurada.



3 – Começando pelo bordo onde o selo está levantado, puxe a folha de alumínio na face posterior para remover o comprimido.

Se o blister estiver danificado, elimine o comprimido.

Ajuste da dose e terapêutica de manutenção:

Nos dias que se seguem ao início do tratamento, o seu médico poderá aumentar a dose de Suboxone que toma de acordo com as suas necessidades. Se pensa que o efeito de Suboxone é demasiado forte ou demasiado fraco, consulte o seu médico ou farmacêutico. **A dose diária máxima é de 24 mg de buprenorfina.**

Após um período de tratamento eficaz, poderá concordar com o seu médico em reduzir gradualmente a dose até uma dose de manutenção mais baixa.

Interrupção do tratamento

Dependendo do seu estado, a dose de Suboxone pode continuar a ser reduzida, sob cuidadosa vigilância médica, até eventualmente se poder interromper o tratamento.

Não altere de forma alguma nem pare o tratamento sem o acordo do médico que o está a tratar.

Se tomar mais Suboxone do que deveria

Se tomar, ou outra pessoa tomar, uma dose demasiado elevada deste medicamento, tem de se dirigir ou ser levado imediatamente para um serviço de urgências ou hospital para tratamento, porque uma **sobredosagem** com Suboxone pode causar problemas respiratórios graves e fatais.

Os sintomas de sobredosagem podem incluir sonolência e falta de coordenação com reflexos mais lentos, visão turva e/ou fala arrastada. Poderá não ser capaz de pensar claramente e poderá respirar muito mais lentamente do que é normal para si.

Caso se tenha esquecido de tomar Suboxone

Informe imediatamente o seu médico caso se esqueça de tomar uma dose.

Se parar de tomar Suboxone

Não altere de forma alguma nem interrompa o tratamento sem o acordo do médico responsável pelo seu tratamento. **A interrupção súbita do tratamento pode causar sintomas de privação.**

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Informe imediatamente o seu médico ou consulte um médico com urgência se tiver efeitos indesejáveis como:

- inchaço da face, lábios, língua ou garganta que possa causar dificuldade em engolir ou em respirar, urticária ou erupção na pele grave. Estes podem ser sinais de uma reação alérgica potencialmente fatal.
- sentir-se sonolento e com falta de coordenação de movimentos, ter visão turva, ter a fala arrastada, não conseguir pensar bem ou claramente, ou se a sua respiração se tornar muito mais lenta do que é normal para si.

Informe também imediatamente o seu médico se tiver os seguintes efeitos indesejáveis:

- cansaço intenso, comichão com amarelecimento da pele ou dos olhos. Estes podem ser sintomas de lesões do fígado.
- ver ou ouvir coisas que não existem (alucinações).

Efeitos indesejáveis comunicados com Suboxone

<i>Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas):</i>
Insónia (incapacidade de dormir), prisão de ventre, náuseas, transpiração excessiva, dores de cabeça, síndrome de privação medicamentosa
<i>Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):</i>
Perda de peso, inchaço (das mãos e dos pés), sonolência, ansiedade, nervosismo, formigueiro, depressão, diminuição do desejo sexual, aumento da tensão muscular, pensamentos anormais, aumento de lacrimação ou outras perturbações relacionadas com as lágrimas, visão turva, rubor, aumento da tensão arterial, enxaqueca, corrimento nasal, dores de garganta e dor ao engolir, aumento da tosse, indisposição do estômago ou outro tipo de desconforto do estômago, diarreia, função hepática anormal, flatulência, vômitos, erupção na pele, comichão, urticária, dor, dor nas articulações, dor nos músculos, câibras na perna (espasmos musculares), dificuldade em ter ou manter uma ereção, anomalias na urina, dor abdominal, dor nas costas, fraqueza, infeção, arrepios, dor no peito, febre, sintomas tipo gripe, sensação de desconforto geral, lesão acidental causada por falta de atenção ou de coordenação, desmaio e tonturas.
<i>Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas):</i>
Aumento do volume dos gânglios (gânglios linfáticos), agitação, tremores, sonhos anormais, atividade muscular excessiva, despersonalização (sentir-se diferente de si próprio), dependência do medicamento, amnésia (perturbação da memória), perda de interesse, sensação exagerada de bem-estar, convulsões (crises epiléticas), perturbação da fala, menor

tamanho das pupilas, dificuldade em urinar, inflamação ou infecção dos olhos, batimento lento ou rápido do coração, tensão arterial baixa, palpitações, ataque de coração, opressão no peito, falta de ar, asma, bocejo, dor e feridas na boca, alteração da cor da língua, acne, nódulo na pele, perda de cabelo e pelos, secura ou descamação da pele, inflamação das articulações, infecção das vias urinárias, análises ao sangue anormais, sangue na urina, ejaculação anormal, problemas menstruais ou vaginais, pedras no rim, proteína na urina, dor ou dificuldade em urinar, sensibilidade ao calor ou ao frio, golpe de calor, perda de apetite e sensação de hostilidade.

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

Manifestação súbita de síndrome de privação causada pela toma de Suboxone pouco tempo depois de utilizar opioides ilícitos, síndrome de privação medicamentosa em recém-nascidos, respiração lenta ou difícil, lesão no fígado com ou sem icterícia, alucinações, inchaço da face e garganta ou reações alérgicas com risco de vida, diminuição da tensão arterial ao mudar da posição sentada ou deitada para de pé.

O uso indevido deste medicamento por injeção pode causar sintomas de privação, infecções, outras reações da pele e problemas de fígado potencialmente graves (ver "Advertências e precauções").

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Suboxone

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças e de outros membros do agregado familiar.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação. Contudo, Suboxone pode ser um alvo para pessoas que abusam de medicamentos sujeitos a receita médica. Mantenha este medicamento num local seguro para o proteger contra roubo.

Conserve o blister em segurança.

Nunca abra o blister antecipadamente.

Não tome este medicamento à frente de crianças.

Deve contactar-se imediatamente um serviço de urgências em caso de ingestão acidental ou de suspeita de ingestão.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Suboxone

- As substâncias ativas são a buprenorfina e a naloxona.
Cada comprimido sublingual de 2 mg/0,5 mg contém 2 mg de buprenorfina (sob a forma de cloridrato) e 0,5 mg de naloxona (sob a forma de cloridrato di-hidratado).
Cada comprimido sublingual de 8 mg/2 mg contém 8 mg de buprenorfina (sob a forma de cloridrato) e 2 mg de naloxona (sob a forma de cloridrato di-hidratado).
Cada comprimido sublingual de 16 mg/4 mg contém 16 mg de buprenorfina (sob a forma de cloridrato) e 4 mg de naloxona (sob a forma de cloridrato di-hidratado).
- Os outros componentes são lactose mono-hidratada, manitol, amido de milho, povidona K 30, ácido cítrico anidro, citrato de sódio, estearato de magnésio, acessulfamo potássico e aroma natural de limão e de lima.

Qual o aspeto de Suboxone e conteúdo da embalagem

Suboxone 2 mg/0,5 mg comprimidos sublinguais são comprimidos biconvexos, hexagonais, de cor branca, com 6,5 mm, com a impressão "N2" num dos lados.

Suboxone 8 mg/2 mg comprimidos sublinguais são comprimidos biconvexos, hexagonais, de cor branca, com 11 mm, com a impressão "N8" num dos lados.

Suboxone 16 mg/4 mg comprimidos sublinguais são comprimidos biconvexos, redondos, de cor branca, com 10,5 mm, com a impressão "N16" num dos lados.

Acondicionados em apresentações de 7 e 28 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublin 2
D02 DK44
Irlanda

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

Indivior Europe Limited
Tél/Tel: 0800 780 41
e-mail: PatientSafetyRow@indivior.com

Lietuva

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

България

Indivior Europe Limited
Тел.: 00800 110 4104
e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Indivior Europe Limited
Tel.: 6800 19301
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

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

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

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>

Folheto informativo: Informação para o utilizador

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

buprenorfina/naloxona
(buprenorphine/naloxone)

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Suboxone e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Suboxone
3. Como tomar Suboxone
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Suboxone
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Suboxone e para que é utilizado

Suboxone é utilizado para tratar **a dependência de opioides (narcóticos) como a heroína ou a morfina em doentes que** concordaram em serem tratados para a sua toxicodependência.

Suboxone é utilizado **em adultos e adolescentes com mais de 15 anos de idade** que estão também a receber apoio médico, social e psicológico.

2. O que precisa de saber antes de tomar Suboxone

Não tome Suboxone

- se tem **alergia à buprenorfina**, à **naloxona** ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6);
- se tem **problemas respiratórios graves**;
- se tem **problemas graves de fígado**;
- se está **intoxicado devido ao álcool** ou se tem tremores, suores, ansiedade, confusão ou alucinações causados pelo álcool;
- se está a **tomar naltrexona** ou **nalmefeno** para o tratamento da dependência de álcool ou de opioides.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar Suboxone, se tiver

- asma ou outros problemas respiratórios
- problemas de fígado como hepatite
- tensão arterial baixa

- tido recentemente uma lesão na cabeça ou uma doença cerebral
 - uma doença urinária (especialmente associada ao aumento do volume da próstata nos homens)
 - qualquer doença renal
 - problemas da tiroide
 - doença cortico-suprarrenal (por exemplo, doença de Addison)
 - depressão ou outras patologias que são tratadas com antidepressivos.
- A utilização destes medicamentos juntamente com Suboxone pode causar síndrome serotoninérgica, uma condição potencialmente fatal (ver “Outros medicamentos e Suboxone”).

Aspetos importantes a ter em consideração:

- Deverão ser imediatamente contactados os serviços de urgência em caso de ingestão acidental ou de suspeita de ingestão.
- **Monitorização adicional**
Poderá ser monitorizado mais frequentemente pelo seu médico se tiver mais de 65 anos de idade.
- **Uso indevido e abuso**
Este medicamento pode ser um alvo para pessoas que abusam de medicamentos sujeitos a receita médica, e deve ser mantido num local seguro para o proteger contra roubo (ver secção 5). **Não dê este medicamento a outra pessoa. Pode causar-lhe a morte ou prejudicá-la de qualquer outro modo.**
- **Problemas respiratórios**
Algumas pessoas morreram devido a insuficiência respiratória (incapacidade de respirar) por terem utilizado indevidamente este medicamento ou por o terem tomado juntamente com outros depressores do sistema nervoso central, como o álcool, benzodiazepinas (tranquilizantes) ou outros opioides.

Este medicamento pode causar depressão respiratória grave, possivelmente fatal (capacidade reduzida para respirar) em crianças e pessoas não dependentes que tomaram acidentalmente ou deliberadamente este medicamento.
- **Perturbações respiratórias relacionadas com o sono**
Suboxone pode causar perturbações respiratórias relacionadas com o sono tais como apneia do sono (interrupções da respiração durante o sono) e hipoxemia relacionada com o sono (nível baixo de oxigénio no sangue). Os sintomas podem incluir interrupções da respiração durante o sono, despertares noturnos devido a falta de ar, dificuldades em manter o sono ou sonolência excessiva durante o dia. Se vocês ou outra pessoa observarem estes sintomas, contacte o seu médico. Uma redução da dose pode ser considerada pelo seu médico.
- **Dependência**
Este medicamento pode causar dependência.
- **Sintomas de privação**
Este medicamento pode causar sintomas de privação de opioides se o tomar logo depois de ter tomado opioides. Deve esperar pelo menos seis horas após ter utilizado um opioide de ação rápida (por exemplo, morfina, heroína) ou pelo menos 24 horas após ter utilizado um opioide de ação prolongada, como a metadona.

Este medicamento também pode causar sintomas de privação se a sua administração for interrompida abruptamente. Ver secção 3 “Interrupção do tratamento”.
- **Lesão do fígado**
Foram comunicados casos de lesão do fígado depois da administração de Suboxone, especialmente quando o medicamento é usado indevidamente. Esta lesão também pode ser causada por infeções virais (hepatite C crónica), abuso de álcool, anorexia ou pela utilização de

outros medicamentos que têm a capacidade de lesarem o fígado (ver secção 4). **O seu médico poderá realizar regularmente análises ao sangue para monitorizar o estado do seu fígado. Informe o seu médico se tiver quaisquer problemas de fígado antes de iniciar o tratamento com Suboxone.**

- **Tensão arterial**

Este medicamento pode provocar uma diminuição súbita da sua tensão arterial, fazendo com que tenha tonturas caso se levante com demasiada rapidez da posição sentada ou deitada.

- **Diagnóstico de afeções médicas não relacionadas**

Este medicamento pode mascarar os sintomas de dor que poderão ajudar no diagnóstico de algumas doenças. Deve informar o seu médico de que está a tomar este medicamento.

Crianças e adolescentes

Não dê este medicamento a crianças com menos de 15 anos de idade. Se tiver entre 15 e 18 anos de idade, o seu médico pode monitorizá-lo mais cuidadosamente durante o tratamento devido à ausência de dados neste grupo de idades.

Outros medicamentos e Suboxone

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Alguns medicamentos podem aumentar os efeitos indesejáveis de Suboxone e estes podem ser graves. Não tome outros medicamentos enquanto estiver a tomar Suboxone sem primeiro falar com o seu médico, especialmente:

- **Benzodiazepinas** (utilizadas para tratar a ansiedade ou perturbações do sono), como diazepam, temazepam, alprazolam. A utilização concomitante de Suboxone com sedativos, como as benzodiazepinas ou outros medicamentos relacionados, aumenta o risco de sonolência, dificuldade em respirar (depressão respiratória), coma e pode constituir um risco de vida. Por esta razão, a utilização concomitante deverá ser considerada apenas quando não são possíveis outras opções de tratamento.
Contudo, se o seu médico receitar Suboxone juntamente com sedativos, a dose e a duração do tratamento concomitante deve ser limitada pelo seu médico.
Informe o seu médico sobre todos os sedativos que esteja a tomar e siga rigorosamente as recomendações sobre doses feitas pelo seu médico. Pode ser útil informar amigos ou familiares para que eles estejam atentos aos sinais e sintomas acima indicados. Contacte o seu médico quando tiver estes sintomas.
- **Outros medicamentos que podem causar-lhe sonolência que são** utilizados para tratar condições como ansiedade, dificuldade em dormir, convulsões, dor. Este tipo de medicamentos pode reduzir os seus níveis de atenção dificultando a condução e utilização de máquinas. Podem também causar depressão do sistema nervoso central, o que é muito grave. Inclui-se abaixo uma lista de exemplos deste tipo de medicamentos:
 - Outros medicamentos que contêm opioides, como a metadona, alguns analgésicos e antitússicos.
 - Os antidepressivos (utilizados para tratar a depressão), como a isocarboxazida, fenelzina, selegilina, tranilcipromina e valproato, podem intensificar os efeitos deste medicamento.
 - Antagonistas dos recetores H1 sedativos (utilizados para tratar reações alérgicas) como a difenidramina e a clorofenamina.
 - Barbitúricos (utilizados para induzir o sono ou a sedação) como o fenobarbital e o secobarbital.
 - Tranquilizantes (utilizados para induzir o sono ou a sedação) como o hidrato de cloral.

- **Antidepressivos**, tais como moclobemida, tranilcipromina, citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, duloxetina, venlafaxina, amitriptilina, doxepina ou trimipramina. Estes medicamentos podem interagir com Suboxone e poderá experienciar sintomas tais como contrações rítmicas involuntárias dos músculos, incluindo os músculos que controlam o movimento dos olhos, agitação, alucinações, coma, transpiração excessiva, tremor, exagero de reflexos, aumento da tensão muscular, temperatura corporal acima de 38 °C. Contacte o seu médico se experienciar estes sintomas.
- A clonidina (utilizada para tratar a tensão arterial elevada) pode prolongar os efeitos deste medicamento.
- Os antirretrovirais (utilizados para tratar o VIH), como o ritonavir, nelfinavir e o indinavir podem intensificar os efeitos deste medicamento.
- Alguns agentes antifúngicos (utilizados para tratar infeções por fungos), como o cetoconazol, itraconazol, certos antibióticos, podem prolongar os efeitos deste medicamento.
- Alguns medicamentos podem diminuir os efeitos de Suboxone. Estes incluem medicamentos utilizados para tratar a epilepsia (como a carbamazepina e a fenitoína) e medicamentos utilizados para tratar a tuberculose (rifampicina).
- A naltrexona e o nalmefeno (medicamentos utilizados para tratar doenças aditivas) podem impedir os efeitos terapêuticos de Suboxone. Não devem ser tomados ao mesmo tempo que Suboxone porque podem surgir subitamente sintomas de privação prolongados e intensos.

Suboxone com alimentos, bebidas e álcool

Não consuma álcool enquanto estiver a ser tratado com este medicamento. O álcool pode causar sonolência e pode aumentar o risco de insuficiência respiratória se for tomado com Suboxone. Não engula nem ingira quaisquer alimentos ou bebidas enquanto a película não estiver completamente dissolvida.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento. Os riscos da utilização de Suboxone em mulheres grávidas não são conhecidos. O seu médico decidirá se o seu tratamento deve continuar com um medicamento alternativo.

Quando tomados durante a gravidez, especialmente na fase final da gravidez, medicamentos como Suboxone podem causar sintomas de privação de drogas, incluindo problemas respiratórios no seu bebé recém-nascido. Estes podem manifestar-se vários dias após o nascimento.

Não amamente enquanto estiver a tomar este medicamento, dado que a buprenorfina passa para o leite materno.

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não conduza, **não** ande de bicicleta, **não** utilize ferramentas ou máquinas, **nem** efetue atividades perigosas **até saber como é que este medicamento o afeta**. Suboxone pode causar sonolência, tonturas ou alterar o seu raciocínio. Isto pode acontecer com mais frequência nas primeiras semanas do tratamento quando a sua dose estiver a ser alterada, mas poderá acontecer também se beber álcool ou tomar outros medicamentos sedativos ao mesmo tempo que toma Suboxone.

Suboxone contém maltitol, amarelo-sol (E110) e sódio.

Suboxone contém maltitol líquido. Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

Suboxone contém amarelo-sol (E110), que pode causar reações alérgicas.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por película, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Suboxone

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

O seu tratamento é receitado e monitorizado por médicos experientes no tratamento da toxicod dependência.

O seu médico determinará qual é a melhor dose para o seu caso. Durante o seu tratamento, o médico poderá ajustar a dose dependendo da sua resposta ao tratamento.

Início do tratamento

A dose inicial recomendada em adultos e adolescentes com mais de 15 anos de idade é geralmente de duas películas sublinguais de 2 mg/0,5 mg de Suboxone ou de uma película sublingual de 4 mg/1 mg Suboxone.

Esta dose pode ser repetida até duas vezes no Dia 1 dependendo das suas necessidades.

Antes de tomar a primeira dose de Suboxone, deve estar ciente dos sinais evidentes de privação. O seu médico dir-lhe-á quando deve tomar a primeira dose.

- Início do tratamento com Suboxone enquanto ainda está **dependente da heroína**

Se estiver dependente de heroína ou de um opioide de ação rápida, a sua primeira dose deve ser tomada quando surgirem sinais de privação, **pelo menos 6 horas depois de ter utilizado pela última vez opioides.**

- Início do tratamento com Suboxone enquanto ainda está **dependente da metadona**

Se tem estado a tomar metadona ou um opioide de ação prolongada, a dose de metadona deve idealmente ser reduzida para menos de 30 mg/dia antes de iniciar a terapêutica com Suboxone. A primeira dose de Suboxone deve ser tomada quando surgirem sinais de privação, e **pelo menos 24 horas depois de ter utilizado pela última vez metadona.**

Ajuste da dose e terapêutica de manutenção: nos dias que se seguem ao início do tratamento, o seu médico poderá aumentar a dose de Suboxone que toma de acordo com as suas necessidades. Se pensa que o efeito de Suboxone é demasiado forte ou demasiado fraco, consulte o seu médico ou farmacêutico. **A dose diária máxima é de 24 mg de buprenorfina.**

Após um período de tratamento eficaz, poderá concordar com o seu médico em reduzir gradualmente a dose até uma dose de manutenção mais baixa.

Como tomar Suboxone

- Tome a dose uma vez por dia, aproximadamente à mesma hora.
- É aconselhável humedecer a boca antes de tomar a película.
- Coloque a película sublingual sob a língua (via sublingual) ou no interior da bochecha (uso bucal) como aconselhado pelo seu médico. Certifique-se de que as películas não ficam sobrepostas.
- Mantenha as películas na mesma posição sob a língua ou no interior da bochecha, até se terem **dissolvido completamente.**
- **Não mastigue nem engula** a película, porque o medicamento não atuará e poderá ter sintomas de privação.
- Não ingira alimentos ou bebidas enquanto a película não se dissolver completamente.
- Não divida ou subdivida a película em doses mais pequenas.

Como retirar a película da saqueta

Cada película de Suboxone é fornecida dentro de uma saqueta selada, resistente à abertura por crianças. Não abra a saqueta até estar pronto a usá-la.

Para abrir a saqueta, localize a linha tracejada ao longo do bordo superior da saqueta e dobre o bordo da saqueta ao longo da linha tracejada (ver a Figura 1).



Figura 1

- Após dobrar a saqueta ao longo da linha tracejada, é exposta uma ranhura através do bordo dobrado da saqueta que pode depois ser rasgada na direção da seta.
- Como alternativa, pode cortar a saqueta com uma tesoura ao longo da seta (ver a Figura 2).



Figura 2

Se a saqueta estiver danificada, elimine a película.

Como colocar uma película sob a língua (via sublingual):

Primeiro beba água para humedecer a boca. Ao fazê-lo, ajuda a que a película se dissolva mais rapidamente. Depois, segure na película entre dois dedos pelos bordos exteriores e coloque a película sob a língua, junto à base à direita ou à esquerda (ver a Figura 3).



Figura 3

Se o seu médico lhe disse para tomar duas películas ao mesmo tempo, coloque a segunda película sob a sua língua do lado oposto. Certifique-se de que as películas não ficam sobrepostas.

Se o seu médico lhe disse para tomar uma terceira película, coloque-a sob a sua língua num dos lados após as duas primeiras películas se terem dissolvido.

Como colocar uma película no interior da sua bochecha (uso bucal):

Primeiro beba água para humedecer a boca. Segure na película entre dois dedos pelos bordos exteriores e coloque uma película no interior da bochecha direita ou esquerda (ver a Figura 4).

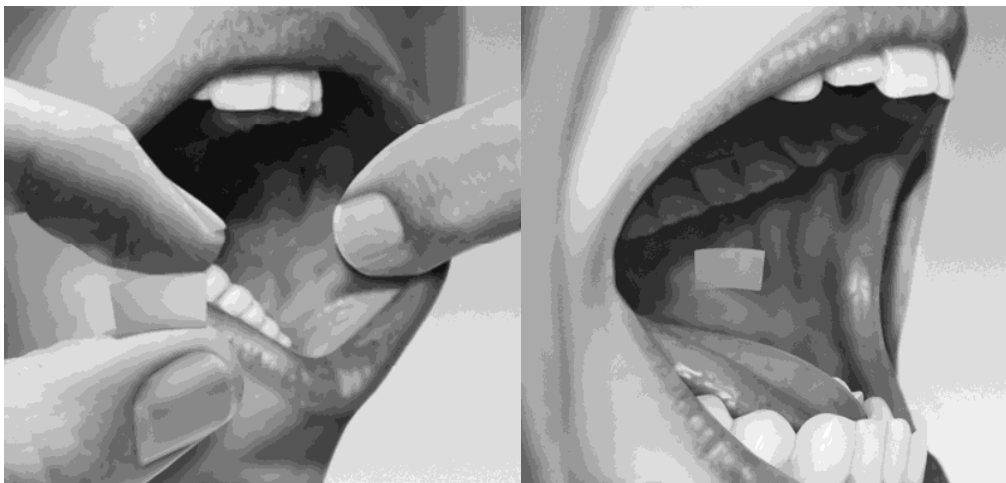


Figura 4

Se o seu médico lhe disse para tomar duas películas ao mesmo tempo, coloque a segunda película no interior da bochecha do lado oposto; desta forma, assegura que as películas não se sobrepõem. Se o seu médico lhe disse para tomar uma terceira película, coloque-a no interior da bochecha direita ou esquerda após as duas primeiras películas se terem dissolvido.

Se tomar mais Suboxone do que deveria

Consulte um médico com urgência se tiver, ou alguém tiver tomado demasiado medicamento.

A sobredosagem com Suboxone pode causar problemas respiratórios graves, com risco de vida.

Os sintomas de sobredosagem podem incluir sonolência e falta de coordenação com reflexos mais lentos, visão turva e/ou fala arrastada. Poderá não ser capaz de pensar claramente e poderá respirar muito mais lentamente do que é normal para si.

Caso se tenha esquecido de tomar Suboxone

Informe imediatamente o seu médico caso se esqueça de tomar uma dose.

Se parar de tomar Suboxone

A interrupção súbita do tratamento pode causar sintomas de privação. Dependendo do seu estado, a dose de Suboxone pode continuar a ser reduzida, sob cuidadosa vigilância médica, até eventualmente se poder interromper o tratamento. Não altere de forma alguma nem pare o tratamento sem o acordo do médico que o está a tratar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Informe imediatamente o seu médico ou consulte um médico com urgência se tiver efeitos indesejáveis como:

- inchaço da face, lábios, língua ou garganta que possa causar dificuldade em engolir ou em respirar, urticária ou erupção na pele grave. Estes podem ser sinais de uma reação alérgica potencialmente fatal.
- sentir-se sonolento e com falta de coordenação de movimentos, ter visão turva, ter a fala arrastada, não conseguir pensar bem ou claramente, ou se a sua respiração se tornar muito mais lenta do que é normal para si.
- cansaço intenso, comichão com amarelecimento da pele ou dos olhos. Estes podem ser sintomas de lesões do fígado.
- ver ou ouvir coisas que não existem (alucinações).

Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas):
insónia (incapacidade de dormir), prisão de ventre, náuseas, transpiração excessiva, dores de cabeça, síndrome de privação medicamentosa
Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):
perda de peso, inchaço das mãos e pés, sonolência, ansiedade, nervosismo, formigueiro, depressão, diminuição do desejo sexual, aumento da tensão muscular, pensamentos anormais, aumento da lacrimação ou outras perturbações relacionadas com as lágrimas, rubor, aumento da tensão arterial, enxaqueca, corrimento nasal, dores de garganta e dor ao engolir, aumento de tosse, indisposição de estômago ou outro tipo de desconforto do estômago, diarreia, vermelhidão da boca, provas da função hepática anormais, flatulência (libertação de gases com mais frequência), vômitos, erupção na pele, comichão, urticária, dor, dor nas articulações, dor nos músculos, câibras nas pernas (espasmos musculares), dificuldade em ter ou em manter uma ereção, anomalias na urina, dor abdominal, dor nas costas, fraqueza, infeção, arrepios, dor no peito, febre, sintomas tipo gripe, sensação de desconforto geral, lesão acidental causada por falta de atenção ou de coordenação, desmaio, tonturas.
Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas):
aumento de volume dos gânglios (gânglios linfáticos), agitação, tremores, sonhos anormais, atividade muscular excessiva, despersonalização (sentir-se diferente de si próprio), dependência do medicamento, amnésia (perturbação da memória), perda de interesse, perturbação da atenção, sensação exagerada de bem-estar, convulsões, perturbação da fala, menor tamanho das pupilas, dificuldade em urinar, visão turva, inflamação ou infeção dos olhos, batimento lento ou rápido do coração, tensão arterial baixa, palpitações, ataque de coração, opressão no peito, falta de ar, asma, bocejo, problemas na boca (feridas, bolhas, dormência, formigueiro, inchaço ou dor), alteração da cor ou dor na língua, acne, nódulo na pele, perda de cabelo e pelos, secura ou descamação da pele, inflamação das articulações, infeção das vias urinárias, análises ao sangue anormais, sangue na

urina, ejaculação anormal, problemas menstruais ou vaginais, pedras nos rins, proteína na urina, dor ou dificuldade em urinar, sensibilidade ao calor ou ao frio, golpe de calor, reação alérgica, perda de apetite, sensação de hostilidade, intoxicação.

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

manifestação súbita da síndrome de privação causada pela toma de Suboxone pouco tempo depois de utilizar opioides ilícitos, síndrome de privação medicamentosa em recém-nascidos, respiração lenta ou difícil, lesão do fígado com ou sem icterícia, alucinações, inchaço da face e garganta ou reações alérgicas com risco de vida, diminuição da tensão arterial ao mudar da posição sentada ou deitada para de pé, o que causa tonturas, irritação ou inflamação na boca, incluindo sob a língua.

O uso indevido deste medicamento por injeção pode causar sintomas de privação, infecções, outras reações da pele e problemas de fígado potencialmente graves (ver "Advertências e precauções").

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Suboxone

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças e de outros membros do agregado familiar.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e na saqueta, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar a temperatura inferior a 25 °C.

Suboxone pode ser um alvo para pessoas que abusam de medicamentos sujeitos a receita médica.

Mantenha este medicamento num local seguro para o proteger contra roubo.

Conserve a saqueta em segurança.

Nunca abra a saqueta antecipadamente.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Suboxone

- As substâncias ativas são a buprenorfina e a naloxona.
Cada película de 2 mg/0,5 mg contém 2 mg de buprenorfina (sob a forma de cloridrato) e 0,5 mg de naloxona (sob a forma de cloridrato di-hidratado).
Cada película de 4 mg/1 mg contém 4 mg de buprenorfina (sob a forma de cloridrato) e 1 mg de naloxona (sob a forma de cloridrato di-hidratado).
Cada película de 8 mg/2 mg contém 8 mg de buprenorfina (sob a forma de cloridrato) e 2 mg de naloxona (sob a forma de cloridrato di-hidratado).
Cada película de 12 mg/3 mg contém 12 mg de buprenorfina (sob a forma de cloridrato) e 3 mg de naloxona (sob a forma de cloridrato di-hidratado).
- Os outros componentes são o macrogol, maltitol líquido, essência de lima natural, hipromelose, ácido cítrico, acessulfamo potássico, citrato de sódio, amarelo-sol (E110) e tinta branca.

Qual o aspeto de Suboxone e conteúdo da embalagem

Suboxone 2 mg/0,5 mg películas sublinguais são películas retangulares, cor de laranja, com as dimensões nominais de 22,0 mm × 12,8 mm, com “N2” impresso a tinta branca.

Suboxone 4 mg/1 mg películas sublinguais são películas retangulares, cor de laranja, com as dimensões nominais de 22,0 mm × 25,6 mm, com “N4” impresso a tinta branca.

Suboxone 8 mg/2 mg películas sublinguais são películas retangulares, cor de laranja, com as dimensões nominais de 22,0 mm × 12,8 mm, com “N8” impresso a tinta branca.

Suboxone 12 mg/3 mg películas sublinguais são películas retangulares, cor de laranja, com as dimensões nominais de 22,0 mm × 19,2 mm, com “N12” impresso a tinta branca.

As películas estão acondicionadas em saquetas individuais.

Apresentações: embalagens exteriores contendo 7 × 1, 14 × 1 e 28 × 1 películas sublinguais.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublin 2
D02 DK44
Irlanda

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

Indivior Europe Limited
Tél/Tel: 0800 780 41
e-mail: PatientSafetyRow@indivior.com

Lietuva

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

България

Indivior Europe Limited
Тел.: 00800 110 4104
e-mail: PatientSafetyRow@indivior.com

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Este folheto foi revisto pela última vez em {mês AAAA}.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>