

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SUBOXONE 8mg/2 mg dilaltı tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Buprenorfin 8 mg (buprenorfin hidroklorüre eşdeğer olarak)

Nalokson 2 mg (hidroklorür dihidrata eşdeğer olarak)

#### Yardımcı madde:

168 mg laktoz

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Dilaltı tablet

Bir yüzünde kılıç logosu bulunan, diğer yüzünde ise "N8" yazılı olan beyaz, altıgen şeklinde, bikonveks tabletler

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

SUBOXONE bağımlılık tedavisi görmeyi kabul etmiş erişkinler ve 15 yaşından büyük ergenlerde tıbbi, sosyal ve psikolojik tedavi çerçevesi içerisinde, opioid bağımlılığı için yerine koyma tedavisinde endikedir.

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

**Tedavi, opiat bağımlılığı tedavisinde deneyimli bir doktorun gözetimi altında yapılmalıdır.**

#### Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi:

#### Uygulama sıklığı ve süresi:

#### Erişkinler:

Tedaviye başlamadan önce, karaciğer fonksiyon testlerinin yapılması ve viral hepatit durumunun belgelendirilmesi önerilmektedir. Viral hepatitli olan, birlikte başka ilaçlar

kullanan (bkz. 4.5 Diğer Tıbbi Ürünler ile Etkileşim) ve/veya karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalar, hızlandırılmış karaciğer harabiyeti riski altındadırlar. Karaciğer fonksiyonlarının düzenli olarak izlenmesi önerilmektedir (bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

**Uygulama şekli:**

Doktorlar dilaltı yolun, bu tıbbi ürün için etkili ve güvenli tek uygulama yolu olduğu konusunda hastaları uyarmalıdır (bkz. Diğer Tıbbi Ürünler ile Etkileşim).

SUBOXONE 8 mg/2 mg dilaltı tabletler, dilin altına konulmalı ve eriyinceye kadar burada tutulmalıdır; erime işlemi genellikle 5 ile 10 dakika sürer.

Alınan doz SUBOXONE 2 mg/0.5 mg ve SUBOXONE 8 mg/2 mg dilaltı tabletlerden oluşur; bunların hepsi aynı anda ya da ikiye bölünmüş olarak alınabilir; ikinci bölüm, ilk bölüm eridikten hemen sonra alınmalıdır.

**İndüksiyon:**

Tedavi indüksiyonundan önce, opioid bağımlılığının tipi (örn; uzun ya da kısa etkili opioid), son opioid kullanımından itibaren geçen zaman ve opioid bağımlılığının derecesi irdelenmelidir. Yoksunluğun hızlanmasından kaçınmak için, SUBOXONE 8 mg/2 mg yada tek başına buprenorfin tablet ile indüksiyon, objektif ve net yoksunluk bulguları var olduğunda yapılmalıdır.

**Başlangıç tedavisi:**

Önerilen başlangıç dozu, bir ile iki SUBOXONE 2 mg/0.5 mg dilaltı tablettir. Hastanın gereksinimleri bazında, birinci gün ek olarak bir ile iki tablet SUBOXONE 2 mg/0.5 mg daha verilebilir.

Yoksunluk oluşmamış opioid madde bağımlıları: Tedavi başladığında ilk SUBOXONE 8 mg/2 mg dozu, yoksunluk bulguları belirdiğinde alınmalıdır; ama bu süre, hasta son kez opioid (örn. eroin; kısa etkili opioidler) kullandıktan sonraki 6 saatten daha kısa olmamalıdır.

Metadon almakta olan hastalar: SUBOXONE 8 mg/2 mg tedavisine başlamadan önce, metadon dozu maksimum 30 mg/gün olacak şekilde azaltılmalıdır. İlk SUBOXONE 8 mg/2 mg dozu, yoksunluk bulguları belirdiğinde alınmalıdır, ama bu süre, hasta son kez metadon kullandıktan sonraki 24 saatten daha kısa olmamalıdır. Buprenorfin, metadona bağımlı hastalarda yoksunluk semptomlarını hızlandırabilir.

**Doz ayarlaması ve idame:** SUBOXONE 8 mg/2 mg dozu hastadaki klinik etkiye göre aşamalı şekilde artırılmalıdır ve maksimum 24 mg'lık tek günlük dozu geçmemelidir. Dozaj hastanın klinik ve psikolojik durumunun yeniden değerlendirilmesi doğrultusunda titre edilmeli ve artışlar 2-8 mg'lık basamaklar şeklinde yapılmalıdır.

Tedavi başlangıcı sırasında, buprenorfinin verilmesi önerilmektedir. Stabilizasyondan sonra, güvenilir bir hastaya, birkaç günlük tedavi için yeterli bir miktarda SUBOXONE 8 mg/2 mg verilebilir.

Hastaya verilen SUBOXONE 8 mg/2 mg miktarının 7 gün ile sınırlandırılması, ya da lokal gereklilikler doğrultusunda hareket edilmesi önerilmektedir.

**Günlük uygulamadan daha seyrek doz uygulaması:** Yeterli bir stabilizasyon sağlandıktan sonra SUBOXONE 8 mg/2 mg doz uygulama yaygınlığı, gün aşırı olarak, bireye göre titre edilmiş günlük dozun iki katının uygulanması şeklinde azaltılabilir. Örneğin, 8 mg'lık bir günlük doz verilerek stabilize olmuş bir hastaya birer gün arayla 16 mg verilebilir ve aradaki günlerde doz uygulaması yapılmaz. Ancak, herhangi bir günde verilen doz 24 mg'ı geçmemelidir. Bazı hastalarda, yeterli bir stabilizasyon sağlandıktan sonra, SUBOXONE 8 mg/2 mg doz uygulama yaygınlığı haftada 3 kez şeklinde azaltılabilir (örneğin Pazartesi, Çarşamba ve Cuma'ları). Pazartesi ve Çarşamba günlerindeki doz, bireysel olarak titre edilmiş günlük dozun iki katı ve Cuma günü doz bireysel olarak titre edilmiş günlük dozun üç katı olmalıdır; ve aradaki günlerde doz uygulaması yapılmamalıdır. Ancak, herhangi bir günde verilen doz 24 mg'ı geçmemelidir. > 8 mg/gün'e titre edilmiş bir günlük doza gereksinim duyan hastalar, bu rejimi uygun bulmayabilirler.

**Doz azaltımı ve tedavinin sonlandırılması:** Yeterli bir stabilizasyon sağlandıktan sonra, eğer hasta kabul ederse, doz basamaklı olarak daha düşük bir idame dozuna azaltılabilir; bazı elverişli olgularda, tedaviye son verilebilir. Dilaltı tabletin 2 mg ve 8 mg'lık dozlar halinde bulunması dozun azaltılarak titre edilebilmesine olanak vermektedir. Hastalar tedavinin sonlandırılmasını izleyen dönemde, nüks potansiyeli nedeniyle izlenmelidir.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

#### **Karaciğer yetmezliği:**

Karaciğer yetmezliğinin buprenorfin ve nalokson farmakokinetiği üzerindeki etkileri bilinmemektedir. Her iki etkin madde de yoğun bir şekilde metabolize edildiği için, orta derecede ve şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalarda plazma düzeylerinin daha yüksek olması beklenecektir. Her iki etkin maddenin de aynı derecede etkilenip etkilenmediği bilinmemektedir.

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda SUBOXONE 8 mg/2 mg farmakokinetiği değişebileceği için, hafif ile orta derecede karaciğer bozukluğu olan hastalarda mevcut en düşük başlangıç dozu (2mg) ve titiz bir doz titrasyonu önerilmektedir (bkz. Farmakokinetik Özellikler). Şiddetli karaciğer yetmezliğinde kontrendikedir.

#### **Böbrek yetmezliği:**

Böbrek yetmezliği olan hastalarda SUBOXONE 8 mg/2 mg dozunun değiştirilmesi gerekli değildir. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalara ( $KL_{kr} < 30$  ml/dk) doz uygulaması yapılırken dikkatli olunması önerilmektedir (bkz. Farmakokinetik Özellikler).

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Güvenilirlik ve etkinlik verilerinin bulunmaması nedeniyle, SUBOXONE 8 mg/2 mg'ın 15 yaşın altındaki çocuklarda kullanılması önerilmemektedir.

#### **Geriatrik popülasyon:**

Yaşlı hastalar üzerinde veri bulunmamaktadır.

### 4.3 Kontrendikasyonlar

SUBOXONE 8 mg/2 mg aşaşıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Buprenorfin, nalokson ya da yardımcı maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlılık,
- Ağır solunum yetmezliği,
- Ağır karaciğer yetmezliği,
- Akut alkolizm ya da *delirium tremens*.

### 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Ergenlerde (yaş 15-<18) yeterli veri bulunmaması nedeniyle, SUBOXONE 8 mg/2 mg bu yaş grubunda son derecede dikkatle kullanılmalıdır.

Tek başına buprenorfin içeren ilaçlar ya da metadondan SUBOXONE 8 mg/2 mg tedavisine geçiş döneminde yoksunluk semptomları bildirilmiş olması nedeniyle, hastalar bu dönemde yakından izlenmelidir.

Sapma:

Sapma kavramı ile, buprenorfinin gerek hastalarca gerekse ilacı hastalardan veya eczanelerden alma yoluyla elde eden kişiler tarafından yasa dışı pazarlara verilmesi anlatılmaktadır. Bu sapma, kötüye kullanılan ilk ilaç olarak buprenorfin kullanan yeni bağımlıların ortaya çıkmasına yol açabilir. Bu durum doz aşımı, kan kaynaklı viral infeksiyonların yayılması, solunum depresyonu ve karaciğer harabiyeti risklerini barındırır. Kombinasyon tabletinde bulunan nalokson, eroin, metadon ya da diğer tam agonistlere bağımlı olan kişiler de yoksunluğunu hızlandırabileceği için, SUBOXONE 8 mg/2 mg'ın intravenöz kullanım için saptırılma olasılığının düşük olması beklenmektedir.

Hızlandırılan yoksunluk:

SUBOXONE 8 mg/2 mg tedavisi başlatılırken, doktor, buprenorfinin parsiyel agonist profile sahip olduğunun ve opioid bağımlı hastalarda, özellikle son eroin ya da başka kısa etkili opioid kullanımından sonra 6 saatten daha kısa bir süre içinde uygulandığında veya son metadon dozunu izleyen 24 saatten daha kısa süre içinde uygulandığında yoksunluğu hızlandırabileceğinin farkında olmalıdır (bkz. bölüm 4.2). Bunun tersine, yoksunluk semptomları aynı zamanda suboptimal doz uygulaması ile de ilişkili olabilir.

Eğer hastaya yeterli SUBOXONE 8 mg/2 mg dozları uygulanmıyorsa ve hasta çekilme semptomları için kendi başına opioid, alkol ya da diğer sedatif-hipnotikler, özellikle de benzodiazepinler almaya devam ediyorsa, doz aşımı ya da tedavinin yarıda bırakılması gibi ciddi istenmeyen etkilerin riski daha büyüktür.

Bağımlılık:

Buprenorfin m ( $\mu$ ) opiat reseptörünün parsiyel bir agonisti ve kronik uygulama opioid tipte bir bağımlılık oluşturur.

Tedaviye son verilmesi, gecikmiş olarak ortaya çıkabilen bir yoksunluk sendromu ile sonuçlanabilir.

SUBOXONE 8 mg/2 mg, özellikle alkol ya da santral sinir sistemi depresanları (trankilizanlar, sedatifler ya da hipnotikler gibi) ile birlikte alındığında uyuşukluğa yol açabilir (bkz. bölüm 4.5).

Hayvan çalışmalarında, klinik deneyimde olduğu gibi, buprenorfinin bağımlılık oluşturabileceği ama bunun morfinden daha düşük bir düzeyde olduğu gösterilmiştir.

**Solunum depresyonu:**

Buprenorfin, özellikle benzodiazepinler ile kombine halde kullanıldığında (bkz. bölüm 4.5), ya da reçetede yazılı olduğu şekilde kullanılmadığında, solunum depresyonuna bağlı çok sayıda ölüm olayı bildirilmiştir.

Buprenorfin ve alkol ya da başka opioidler gibi diğer depresanların eş-zamanlı uygulamasıyla ilişkili ölümler bildirilmiştir.

**Hepatit ve hepatik olaylar:**

Gerek klinik araştırmalarda gerekse pazarlama sonrası advers olay raporlarında, opioid tipi bağımlılar arasında akut karaciğer harabiyeti olguları bildirilmiştir. Bu anormalliklerin spektrumu, hepatik transaminazlarda geçici asemptomatik yükselmelerden, olgu raporları şeklinde bildirilen karaciğer yetmezliği, karaciğer nekrozu, hepatorenal sendrom ve hepatik ensefalopatiye kadar değişebilmektedir. Olguların çoğunda, önceden var olan karaciğer enzim anormalliklerinin bulunması, hepatit B ya da hepatit C virüsü ile infeksiyon, diğer hepatotoksik potansiyel taşıyan ilaçların eş-zamanlı kullanımı ve devam etmekte olan enjektabl madde kullanımı, nedensel ya da katkıda bulunucu bir rol oynayabilir. SUBOXONE 8 mg/2 mg reçete etmeden önce ve tedavi sırasında, altta yatan bu gibi faktörler dikkate alınmalıdır. Bir hepatik olaydan kuşkulandığında, ileri biyolojik ve etiyolojik değerlendirme gerekir. Bulgulara bağlı olarak, çekilme semptomlarını önleme ve yasa dışı madde kullanımına geri dönüşü engellemeye yönelik dikkat gösterilerek, tıbbi ürünün kullanımına son verilebilir. Tedaviye devam edildiği takdirde, karaciğer fonksiyonları yakından izlenmelidir.

Buprenorfin bir opioid olduğu için, herhangi bir hastalığın semptomu olarak ortaya çıkan ağrıları hafifletebilir.

Atletler bu ilacın 'anti-doping' testlerde pozitif bir reaksiyona yol açabileceğinin farkında olmalıdır.

Diğer opioidlerle olduğu gibi, buprenorfin kullanan ve kafa travması, intrakranyal basınç artışı, hipotansiyon, prostat hipertrofisi ya da üretra stenozu bulunan hastalarda dikkatli olunması gereklidir.

Bu ilaç şu tip hastalarda dikkatle kullanılmalıdır; Astım ya da solunum yetmezliği (buprenorfin ile solunum depresyonu olguları bildirilmiştir).

CYP3A4 enzimini inhibe eden ilaçlar, buprenorfin konsantrasyonlarında artışa yol açabilir. SUBOXONE 8 mg/2 mg dozunun azaltılmasına ihtiyaç duyulabilir. Halen CYP3A4 inhibitörleriyle tedavi edilen hastalarda SUBOXONE 8 mg/2 mg dozu dikkatli bir şekilde titre edilmelidir, çünkü bu hastalar için azaltılmış bir doz yeterli olabilir (bkz. bölüm 4.5).

Monoamine oksidaz inhibitörlerinin (MAOI) eş-zamanlı kullanımı, morfin ile edinilen deneyimler temelinde, opioidlerin etkilerinde abartılı bir artışa yol açabilir.

Galaktoz intoleransı, Lapp laktaz eksikliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyonu gibi ender rastlanan herediter sorunları olan hastalar bu ilacı almamalıdır.

#### 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

SUBOXONE 8 mg/2 mg aşağıdaki maddeler ile birlikte kullanılmamalıdır;

- Alkol buprenorfinin sedatif etkisini artırdığından alkollü içecekler ya da alkol içeren ilaçlar (bkz. bölüm 4.7).

SUBOXONE 8 mg/2 mg aşağıdaki ilaçlarla birlikte verilirken dikkatle kullanılmalıdır;

- Benzodiazepinler: Bu kombinasyon, santral sinir sistemi kökenli solunum depresyonuna bağlı ölüm ile sonuçlanabilir. Bu nedenle, dozajlar kısıtlanmalı ve kötüye kullanım riski bulunan olgularda bu kombinasyondan kaçınılmalıdır (bkz. bölüm 4.4).
- Diğer santral sinir sistemi depresanları, diğer opioid türevleri (örn. metadon, analjezikler ve antitussifler), belirli antidepresanlar, sedatif H<sub>1</sub>-reseptör antagonistleri, barbitüratlar, benzodiazepinlerin dışındaki anksiyolitikler, nöroleptikler, klonidin ve ilişkili maddeler: Bu kombinasyonlar merkezi sinir sistemi depresyonunu artırmaktadır. Uyanıklık düzeyinin azalması, araç sürme ve makine kullanma aktivitelerini tehlikeli hale getirebilir.
- CYP3A4 inhibitörleri: Buprenorfin ve ketokonazol (potent bir CYP3A4 inhibitörü) ile yapılan bir etkileşim çalışması buprenorfin C<sub>maks</sub> ve EAA (eğri altı alan) değerlerinde artış (sırasıyla yaklaşık %70 ve %50) ve daha az bir derecede de, norbuprenorfinin aynı parametrelerinde artış ile sonuçlanmıştır. SUBOXONE 8 mg/2 mg almakta olan hastalar yakından izlenmelidir ve tedavi CYP3A4 inhibitörleriyle (örn. ritonavir, nelfinavir ve indinavir gibi proteaz inhibitörleri ya da ketokonazol ve itrakonazole gibi azol antifungaller) kombine edildiğinde doz azaltımı gerektirebilirler.
- CYP3A4 indükleyicileri: Buprenorfinin CYP3A4 indükleyicileriyle etkileşimi araştırılmamıştır. Bu nedenle SUBOXONE 8 mg/2 mg almakta olan hastaların, birlikte indükleyiciler (örn. fenobarbital, karbamazepin, fenitoin, rifampisin) uygulandığında, yakından izlenmesi önerilmektedir.

Günümüze kadar, çeşitli maddeleri kötüye kullananlarda opioidler ile birlikte kullanılan en yaygın ajan olan kokain ile kayda değer bir etkileşim gözlenmemiştir.

#### 4.6 Gebelik ve laktasyon

##### Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

SUBOXONE 8 mg/2 mg'ı oral yolla alınan doğum kontrol ilaçları ile etkileşime geçmektedir. Bu nedenle, tedavi süresince alternatif, etkili ve güvenilir bir doğum kontrol yöntemi uygulanmalıdır.

### **Gebelik dönemi**

SUBOXONE 8 mg/2 mg'ın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

SUBOXONE 8 mg/2 mg gebelik sırasında gerekli olmadığı sürece kullanılmamalıdır. Eğer doktor gebelikte tedavinin gerekli olduğu düşüncesindeyse, buprenorfinin kullanılması gündeme getirilebilir.

Gebeliğin sonlarına doğru yüksek buprenorfin dozları, kısa bir uygulama döneminden sonra bile, yenidoğanda solunum depresyonunu indükleyebilir. Gebeliğin son üç ayı sırasında uzun dönemli buprenorfin uygulaması, yenidoğanda yoksunluk sendromuna yol açabilir.

### **Laktasyon**

Buprenorfin ve metabolitleri anne sütünde SUBOXONE 8 mg/2 mg'ın terapötik dozları emziren kadınlara uygulandığı takdirde memedeki çocuk üzerinde etkiye neden olabilecek ölçüde atılmaktadır. SUBOXONE 8 mg/2 mg emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar fertilitede azalmaya yol açmıştır.

İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Gebelik düşünen kadınlar gerekli olmadıkça SUBOXONE 8 mg/2 mg kullanmamalıdır.

## **4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Genel olarak SUBOXONE 8 mg/2 mg, trafikte güvenli bir şekilde araç sürme, makine kullanma, ya da diğer tehlikeli aktiviteleri yerine getirme yetilerini az ya da orta derecede etkilemektedir. SUBOXONE 8 mg/2 mg, özellikle alkol ya da santral sinir sistemi depresanlarıyla birlikte alındığında uyusukluk, baş dönmesi, ya da düşünme bozukluklarına yol açabilir. Bu nedenle, yukarıda sözü edilen aktiviteler yürütülürken mutlaka dikkatli olunması önerilmektedir ve hastaların bu konuda uyarılması gerekmektedir (bkz. bölüm 4.4 ve 4.5).

## **4.8 İstenmeyen etkiler**

Klinik araştırmalar sırasında SUBOXONE 8 mg/2 mg ile tedaviye bağlı en yaygın bildirilen istenmeyen etkiler çekilme semptomlarıyla ilişkili olanlardı (örn. abdominal ağrı, diyare, kas ağrıları, anksiyete, terleme).

Temel nitelikli SUBOXONE 8 mg/2 mg klinik çalışmasında, 472 hastadan 342'si (%72.5) tedaviye bağlı advers reaksiyonlar bildirdi. Bu reaksiyonlar sistem organ sınıfı ve yaygınlığa

(çok yaygın ( $> 1/10$ ), yaygın ( $> 1/100, < 1/10$ ), yaygın olmayan ( $> 1/1000, < 1/100$ ), seyrek ( $> 1/10,000$  ile  $\leq 1/1000$ ), çok seyrek ( $\leq 1/10,000$ ) ) göre listelenmektedir.

Her yaygınlık grubu içinde, istenmeyen etkiler giderek azalan ağırlık derecesine göre sunulmaktadır.

**Temel nitelikli SUBOXONE 8 mg/2 mg klinik çalışmasında bildirilen tedaviye bağlı istenmeyen etkiler (SUBOXONE 8 mg/2 mg ile tedavi edilen hastaların  $\geq 0.1\%$ 'inde);**

#### **İnfeksiyonlar ve infestasyonlar**

Yaygın: İnfeksiyon

Seyrek: Vajinit

#### **Kan ve lenfatik sistem bozuklukları**

Seyrek: Anemi, trombositopeni, lökopeni, lenfadenopati, lökositoz

#### **İmmün sistem bozuklukları**

Seyrek: Alerjik reaksiyon

#### **Metabolizma ve beslenme bozuklukları**

Yaygın: Periferik ödem, kilo kaybı

Seyrek: Hiperglisemi, hiperlipemi, hipoglisemi

#### **Psikiyatrik bozukluklar**

Yaygın: Anksiyete, sinirlilik, depresyon, libido azalması, anormal düşünceler

Seyrek: İlaç bağımlılığı, amnezi, aşırı kızgınlık, konuşma bozukluğu, depersonalizasyon, anormal rüyalar, apati, öfori

#### **Sinir sistemi bozuklukları**

Çok Yaygın: Uykusuzluk

Yaygın: Somnolans, baş dönmesi, parestezi, hipertoni

Seyrek: Konvülsiyon, ajitasyon, tremor, hiperkinezi

#### **Göz bozuklukları**

Yaygın: Lakrimasyon bozuklukları, ambliyopi

Seyrek: Miyozis, konjonktivit

#### **Kardiyak bozukluklar**

Seyrek: Miyokard enfarktüsü, angina pectoris, palpasyon, taşikardi, bradikardi

#### **Vasküler bozukluklar**

Yaygın: Vazodilatasyon, hipertansiyon, migren

Seyrek: Hipotansiyon, sıcak çarpması

#### **Respiratuar, torasik ve mediastinal bozukluklar**

Yaygın: Rinit, farenjit, öksürük artışı

Seyrek: Dispne, astım, esneme



**Gastrointestinal bozukluklar**

Çok Yaygın: Konstipasyon, bulantı

Yaygın: Kusma, dispepsi, diyare, anoreksi, gaz

Seyrek: Ülseratif stomatit, dilde renk değişikliği

**Hepatobilyer bozukluklar**

Yaygın: Karaciğer fonksiyon anormal

**Deri ve derialtı dokusu bozuklukları**

Çok Yaygın: Terleme

Yaygın: Döküntü, kaşıntı, ürtiker

Seyrek: Eksfoliyatif dermatit, akne, deri nodülleri, alopesi, deri kuruluğu

**Kas-iskelet, bağ dokusu ve kemik bozuklukları**

Yaygın: Artralji, miyalji, bacaklarda kramplar

Seyrek: Artrit

**Renal ve üriner bozukluklar**

Yaygın: Albüminüri, idrarda anormallik

Seyrek: Hematüri, böbrek taşı, kreatinin artışı, idrar yolu infeksiyonu, dizüri, üriner retansiyon

**Reprodüktif sistem ve meme bozuklukları**

Seyrek: İmpotans, amenore, anormal ejakülasyon, menoraji, metroraji

**Genel bozukluklar**

Çok Yaygın: Yoksunluk sendromu, baş ağrısı

Yaygın: Asteni, ateş, grip sendromu, kırıklık hali, kaza sonucu yaralanmalar, titremeler, göğüs ağrısı, abdominal ağrı, sırt ağrısı, ağrı

**Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar**

Seyrek: Hipotermi

Opioid bağımlılığı tedavisi için tek başına kullanılan buprenorfin aşağıdaki semptomlar ile ilişkili bulunmuştur (> 1 %); konstipasyon, baş ağrısı, uykusuzluk, asteni, uyuşukluk, bulantı ve kusma, bayılma ve baş dönmesi, ortostatik hipotansiyon ve terleme.

Tek başına buprenorfin ile ilişkili olarak bildirilen diğer istenmeyen etkiler (< %0.1) ise şunlardır:

- Solunum depresyonu (bkz. bölüm 4.4 ve 4.5),
- Karaciğer nekrozu ve hepatit (bkz. bölüm 4.4),
- Halusinasyonlar,
- Bronkospazm, anjiyönötik ödem ve anafilaktik şok olguları.

İntravenöz kötüye kullanım olgularında, lokal reaksiyonlar, bazen septik olan ve ciddi potansiyel taşıyan akut hepatit bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.4).

Belirgin madde bağımlılığı ile başvuran hastalarda başlangıçta SUBOXONE 8 mg/2 mg uygulaması, nalokson ile ilişkili olana benzeyen bir yoksunluk etkisi yaratabilir.

Gerek buprenorfin gerekse buprenorfin-nalokson ile spontan abortus bildirilmiştir. Olgular tipik olarak başka maddelerin kullanımı ya da spontan abortus için risk faktörlerini de barındırdığı için, nedensel bir bağlantı kurulması mümkün değildir (bkz. bölüm 4.6).

Gebelik sırasında buprenorfin alan kadınların yeni doğan bebeklerinde, neonatal yoksunluk sendromu bildirilmiştir. Bu sendrom, kısa etkili tam  $\mu$ -opioid agonistleri ile oluşandan daha hafif olabilir ve daha uzun seyredebilir. Sendromun doğası, annenin ilaç kullanım öyküsüne bağlı olarak değişebilir (bkz. bölüm 4.6).

#### **4.9 Doz aşımı ve tedavisi**

Doz aşımı durumunda, genel destekleyici önlemler alınmalı ve hastanın respiratuvar ve kardiyak durumu yakından izlenmelidir. Girişim gerektiren majör semptom, respiratuvar arrest ve ölüme yol açabilen solunum depresyonudur. Eğer hasta kusarsa, kusmuğun aspire edilmesini engellemek için özen gösterilmelidir.

Tedavi: Solunum depresyonu semptomları tedavi edilmeli ve standart yoğun bakım önlemleri uygulanmalıdır. Havayolu açık tutulmalı ve yardımcı ya da kontrollü bir ventilasyon sağlanmalıdır. Hasta, resussitasyon imkânlarının tam olarak bulunduğu bir merkeze transfer edilmelidir.

Tam agonist opioid ajanlar üzerindeki etkilerine kıyasla, buprenorfinin yol açtığı solunum semptomlarının geriye döndürülmesinde daha düşük düzeyde etkili olmakla birlikte, bir opioid antagonistinin (yani nalokson) kullanılması önerilmektedir.

Doz aşımının yol açtığı etkilerin düzeltilmesi için gerekli tedavi ve tıbbi gözetim süresine karar verilirken, SUBOXONE 8 mg/2 mg'mın etki süresi uzun oluşu dikkate alınmalıdır.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1 Farmakodinamik özellikler**

#### **Farmakoterapötik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Opioid bağımlılığında kullanılan ilaçlar

ATC kodu: N07B C51

#### **Etki mekanizması:**

Buprenorfin beyindeki  $\mu$  (mü) ve  $\kappa$  (kappa) reseptörlerine bağlanan bir parsiyel opioid agonist/antagonistidir. Opioid idame tedavisindeki aktivitesi,  $\mu$  reseptörlerindeki

özelliklerinin yavaş bir şekilde geri dönüşümlü olmasına bağlanmaktadır; bu uzun bir dönem içerisinde, bağımlı hastaların madde ihtiyacını minimize edebilir.

Opioid bağımlısı kişilerde yürütülen klinik farmakoloji çalışmaları sırasında, opioid agonisti tavan etkileri gözlenmiştir.

Nalokson,  $\mu$  (mü)-opioid reseptörlerinin bir antagonistidir. Nalokson, opioid yoksunluk tablosu geçirmekte olan hastalara oral yoldan ya da dilaltından olağan dozlarda uygulandığında, hemen hemen tamamen ilk geçiş metabolizmasına uğradığından, farmakolojik etki göstermez ya da gösterdiği etki çok küçük olur. Ancak, opioid bağımlısı kişilere intravenöz yoldan uygulandığında, SUBOXONE 8 mg/2 mg'mın içindeki nalokson belirgin opioid antagonisti etkiler ve opioid yoksunluğu oluşturur, böylelikle intravenöz kötüye kullanımdan vazgeçirir.

#### **Klinik etkinlik:**

SUBOXONE 8 mg/2 mg'mın etkinlik ve güvenilirlik verileri, esas olarak, 1 yıl süreli bir klinik araştırmadan elde edilmiştir; bu çalışma, SUBOXONE 8 mg/2 mg, buprenorfin ve plasebo tabletleri arasında 4 hafta süreli bir randomize çift kör karşılaştırma ve bunu izleyen 48 haftalık SUBOXONE 8 mg/2 mg güvenilirlik çalışmasından oluşmuştur. Bu araştırmada 326 eroin tutkunu olgu, günde 16 mg SUBOXONE, günde 16 mg buprenorfin ya da plasebo tablet almak üzere rasgele yöntemle yerleştirilmiştir. Aktif tedavi kollarına randomize edilen olgularda doz uygulaması, 1. gün bir buprenorfin 8 mg tablet ile başlatılmış, bunu 2. gün 16 mg buprenorfin (8 mg'lık iki tablet) izlemiştir. Üçüncü gün, SUBOXONE 8 mg/2 mg almak üzere randomize edilenler, kombinasyon tabletine geçiş yapmışlardır. Olgular doz uygulaması ve etkinlik değerlendirmeleri için, klinikte günlük olarak izlenmiştir. (Pazartesi'den Cuma'ya). Hafta sonları için eve götürülecek ilaç dozları verilmiştir. Çalışmadaki primer karşılaştırma, buprenorfin ve SUBOXONE 8 mg/2 mg'mın plaseboya karşı etkinliklerinin tekil olarak değerlendirilmesiydi. Haftada üç kez alınan ve çalışma dışı opioidler için negatif olan idrar örneklerinin yüzdesi, hem plaseboya kıyasla SUBOXONE 8 mg/2 mg ( $p < 0.0001$ ), hem de plaseboya kıyasla buprenorfin ( $p < 0.0001$ ) için istatistiksel olarak daha yüksekti.

Buprenorfin etanolik çözeltisinin, tam agonist bir aktif kontrol ile karşılaştırıldığı çift kör, çift plasebolu, paralel gruplu bir çalışmada, 162 olgu 8 mg/gün buprenorfin etanolik dilaltı çözeltisi (12 mg/gün'lük SUBOXONE 8 mg/2 mg dozuyla yaklaşık olarak benzer bir doz), ya da, bir tanesi plaseboya karşı bir alternatif olabilecek ölçüde küçük olmak üzere, göreceli olarak düşük, iki aktif kontrol dozu almak üzere randomize edilmiştir. Çalışma 3 ile 10 günlük bir indüksiyon fazı, 16 haftalık bir idame fazı ve 7 haftalık bir detoksifikasyon fazından oluşmuştur. Buprenorfin 3. gün idame dozuna titre edilmiş, aktif kontrol dozları yavaş basamaklarla titre edilmiştir. Tedaviyi sürdürme ve haftada üç kez alınan ve çalışma dışı opioidler için negatif olan idrar örneklerinin yüzdesi bazında, buprenorfin, eroin bağımlılarının tedavi altında tutulmasında ve bunların tedavi sırasında opioid kullanımlarının azaltılmasında düşük doz kontrolden daha etkili olmuştur. Günde 8 mg buprenorfinin etkinliği, orta derecede aktif kontrol dozunun etkinliğine benzer nitelikli olmuş ama arada bir eşdeğerlik gösterilmemiştir.

## 5.2 Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

#### Buprenorfin

Emilim:

Buprenorfin oral yoldan alındığında, ilk geçiş metabolizmasına girer ve ince bağırsaklar ve karaciğerde N-dealkilasyon ve glukurokonjugasyona uğrar. Bu tıbbi ürünün oral yoldan kullanımı bu nedenle uygun değildir.

Doruk plazma konsantrasyonlarına, dilaltı uygulamadan 90 dakika sonra ulaşılır. Plazma buprenorfin düzeyleri, dilaltı SUBOXONE 8 mg/2 mg dozu ile artmaktadır. Buprenorfinin  $C_{maks}$  ve EAA değerlerinin ikisi de, artan doz ile birlikte yükselir (4-16 mg aralığında), ancak bu yükselme, doz ile orantısız bir artıştan daha küçüktür.

Farmakokinetik Parametre	SUBOXONE 4 mg	SUBOXONE 8 mg	SUBOXONE 16 mg
$C_{maks}$ · ng/ml	1.84 (39)	3.0 (51)	5.95 (38)
EAA <sub>0-48</sub> saat · ng/ml	12.52 (35)	20.22 (43)	34.89 (33)

Dağılım:

Buprenorfin absorpsiyonunu hızlı bir dağılım fazı izler (dağılım yarı ömrü 2 ile 5 saat).

Metabolizasyon;

Buprenorfin 14-N-dealkilasyon ve ana molekül ile dealkile metabolitin glukurokonjugasyonu yoluyla metabolize olur. Klinik veriler, buprenorfinin N-dealkilasyonundan CYP3A4'ün sorumlu olduğunu doğrulamaktadır. N-dealkilbuprenorfin zayıf intrinsik aktivite gösteren bir  $\mu$  (mü)-opioid agonistidir.

Eliminasyon;

Buprenorfinin eliminasyonu bi- ya da tri-exponensiyel bir süreçtir ve plazmadan eliminasyon yarı ömrü ortalama 32 saattir.

Buprenorfin glukurokonjuge metabolitlerin biliyer ekskresyonuyla feçesten elimine edilir (%70), kalan miktar idrar yoluyla elimine edilir.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Buprenorfin önerilen doz aralığında doğrusal farmakokinetik gösterir. Herhangi bir birikim olmaz.

#### Nalokson

Emilim;

Oral uygulamayı izleyerek, nalokson plazmada güçlükle saptanabilir düzeydedir; SUBOXONE dilaltı uygulamasından sonra, plazma nalokson konsantrasyonları düşüktür ve hızla azalır.

Dağılım;

İntravenöz uygulamayı izleyerek, nalokson hızla dağılır (dağılım yarı ömrü ~ 4 dakika).

Metabolizasyon;

Nalokson, başlıca glukuronid konjugasyonu ile karaciğerde metabolize olur ve idrarla atılır.

Eliminasyon;

Naloksonun plazmadaki ortalama eliminasyon yarı ömrü 1.2 saattir.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Nalokson önerilen doz aralığında doğrusal farmakokinetik gösterir. Herhangi bir birikim olmaz.

### Özel popülasyonlar:

**Geriatrik:** Yaşlı hastalara ilişkin farmakokinetik veri bulunmamaktadır.

**Böbrek yetmezliği:** Renal eliminasyon, SUBOXONE 8 mg/2 mg'ın total klerensinde göreceli olarak küçük bir rol (~%30) oynamaktadır. Böbrek fonksiyonlarına bağlı olarak doz modifikasyonu gerekli değildir, ama şiddetli böbrek yetmezliği olan ( $KL_{kr} < 30$  ml/dk) hastalara uygulanırken dikkatli olunması önerilmektedir.

**Karaciğer yetmezliği:** Hepatik eliminasyon, SUBOXONE 8 mg/2 mg'ın total klerensinde göreceli olarak büyük bir rol (~%70) oynar ve hepatik klerensleri bozulmuş olgularda buprenorfin aktivitesi uzayabilir. Hafif ile orta derecede karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda daha düşük SUBOXONE 8 mg/2 mg başlangıç dozları ve dozajın daha dikkatli titrasyonu gerekli olabilir. SUBOXONE 8 mg/2 mg şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).

### 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Buprenorfin ve nalokson kombinasyonu hayvanlardaki akut ve tekrarlanan doz toksisite çalışmalarında araştırılmıştır (sıçanlarda 90 güne kadar). Toksisitenin sinerjik bir artışı gözlenmemiştir. İstenmeyen etkiler, opioid agonistik ve/veya antagonistik maddelerin bilinen farmakolojik aktiviteleri temelinde ortaya çıkan etkilerdir.

Buprenorfin hidroklorür ve nalokson hidroklorür kombinasyonu (4:1) bir bakteriyel mutasyon çalışmasında (Ames testi) mutajen değildi ve insan lenfositlerindeki bir *in vitro* sitogenetik tayin çalışmasında ya da sıçanlardaki bir intravenöz mikronukleus testinde klastojen değildi.

Buprenorfin:naloksonun (oran 1:1) oral yoldan uygulandığı üreme çalışmalarında, sıçanlarda embriyoletalitenin tüm dozlarda, maternal toksisite varlığında ortaya çıktığı gösterilmiştir. İncelenen en düşük doz, mg/m<sup>2</sup> temelinde hesaplanan maksimum insan terapötik dozlarının, buprenorfin için aynısını ve nalokson için 5 katını temsil etmekteydi. Tavşanlarda anne için toksik dozlarda gelişimsel toksisite gözlenmiştir. Ayrıca, ne sıçanlarda ne de tavşanlarda teratojenisite gözlenmiştir. SUBOXONE 8 mg/2 mg ile bir peri-postnatal çalışma yürütülmemiştir; ama,

gestasyon ve laktasyon sırasında oral yoldan yüksek dozlarda maternal buprenorfin uygulaması, doğumda güçlük (buprenorfinin sedatif etkisine bağlı olarak mümkün), neonatal sıçanlarda yüksek neonatal mortalite ve bazı nörolojik fonksiyonların gelişmesinde hafif gecikme (yüzeyden doğrulma refleksi ve ürkme yanıtı) ile sonuçlanmıştır.

SUBOXONE 8 mg/2 mg'ın sıçanlarda 500 ppm ya da daha yüksek doz düzeylerinde diyetetik yolla uygulanması, dişi konsepsiyon oranlarındaki azalma ile gösterildiği şekilde, fertilitede azalmaya yol açmıştır. 100 ppm düzeyindeki diyetetik bir doz (EAA temelinde, 24 mg'lık SUBOXONE 8 mg/2 mg insan dozundaki buprenorfinin yaklaşık 2.4 katı tahmini temas; sıçanlardaki nalokson plazma düzeyleri saptama sınırının altındaydı), dişilerde fertilitte üzerinde advers etki göstermiştir.

SUBOXONE 8 mg/2 mg ile sıçanlarda, 7, 30 ve 120 mg/kg/gün dozlarında bir karsinogenesis çalışması yürütülmüş; bu dozlar mg/m<sup>2</sup> bazında hesaplanan 16 mg'lık bir insan günlük dilaltı dozu temelinde 3 ile 75 kat daha fazla temasa karşılık gelmiştir. Tüm doz gruplarında, selim testiküler interstisyel (Leydig) hücreli adenoma insidansında istatistiksel olarak anlamlı artışlar gözlenmiştir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Laktoz monohidrat,  
Mannitol,  
Mısır nişastası,  
Povidone K 30,  
Anhidrit sitrik asit,  
Sodyum sitrat,  
Magnezyum stearat,  
Asesülfam potasyum,  
Doğal limon ve misket limonu aromaları.

### **6.2 Geçimsizlikler**

Bildirilmemiştir.

### **6.3 Raf ömrü**

36 ay

### **6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır .

## **6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği**

Naylon/Aluminyum/PVC blister şeritler içinde 7 tablet.  
Naylon/Aluminyum/PVC blister şeritler içinde 28 tablet.

## **6.6 Beşeri Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel nlemler**

Geçerli olduğu takdirde kullanılmış olan ürünler yada atık materyaller ‘Tıbbi Atıkların Kontrolü yönetmeliği’ ve ‘Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmelikleri’ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Schering-Plough Tıbbi rnler Tic. A.ř.  
Maya Plaza, Yıldırım Oğuz Göker Cad.  
34335 Akatlar / İstanbul  
Tel : 00 90 212 350 68 00  
Faks : 00 90 212 351 29 65

## **8. RUHSAT NUMARASI**

128/34

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 09.07.2009  
Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB’N YENİLENME TARİHİ**