

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SUBOXONE 2 mg/0,5 mg dilaltı tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her bir dilaltı tablet 2 mg buprenorfin (hidroklorür olarak) ve 0,5 mg nalokson (hidroklorür dihidrat olarak) içerir.

#### Yardımcı madde:

Her bir dilaltı tablet 44,08 mg laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı) içerir.  
Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Dilaltı tablet

Bir yüzünde "N2" 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, opiyat bağımlılığı için ikame tedavisinde endikedir. Nalokson bileşeninin amacı, intravenöz kötüye kullanımından caydırmaktır.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Tedavi, opiyat bağımlılığı tedavisinde deneyimli bir doktorun gözetimi altında uygulanmalıdır.

#### *İndüksiyondan önce alınması gereken önlemler:*

Tedavi indüksiyonundan önce, opiyat bağımlılığının tipi (örn; uzun ya da kısa etkili opioid), son opioid kullanımından itibaren geçen zaman ve opiyat bağımlılığının derecesi değerlendirilmelidir. Yoksunluk belirtilerinin şiddetlenmesinden kaçınmak için, SUBOXONE tablet ile indüksiyon, sadece objektif ve net yoksunluk bulguları var olduğunda yapılmalıdır (örneğin, valide edilmiş Klinik Opioid Yoksunluk Ölçeği'nde (COWS) hafif ila orta derecede yoksunluğa işaret eden bir değer ile kanıtlandığında).

- Eroin ya da kısa etkili opiyat bağımlısı hastalarda, ilk SUBOXONE dozu, yoksunluk bulguları görüldüğünde alınmalıdır. Ancak hasta son kez opiyat kullandıktan sonraki 6 saatten daha kısa süre içerisinde buprenorfin/nalokson **kullanmamalıdır**.
- Metadon almakta olan hastalarda SUBOXONE tedavisine başlamadan önce, metadon dozu maksimum 30 mg/gün olacak şekilde azaltılmalıdır. SUBOXONE'a başlarken metadonun uzun yarılanma ömrü göz önünde bulundurulmalıdır. İlk SUBOXONE dozu, sadece yoksunluk bulguları görüldüğünde alınmalıdır, ama bu süre, hasta son kez metadon kullandıktan sonraki 24 saatten daha kısa **olmamalıdır**. Buprenorfin, metadona bağımlı hastalarda yoksunluk semptomlarını hızlandırabilir.

#### **Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi:**

#### **Başlangıç tedavisi (indüksiyon)**

Yetişkinler ve 15 yaşından büyük ergenlerde önerilen başlangıç dozu, iki SUBOXONE 2 mg/0.5 mg dilaltı tablettir.

Bu, aşırı yoksunluk belirtilerini en aza indirmek ve hastanın tedavisini sürdürmesi için 1. günde iki kere tekrarlanabilen, tek doz halinde iki SUBOXONE 2 mg/0,5 mg dilaltı tablet ile sağlanabilir.

Tedavinin başlarında hastanın ilacı dilaltına uygun bir biçimde yerleştirdiğinden emin olmak amacıyla ilaç alımına nezaret edilmesi ve sonrasında uygun dozun belirlenmesi için her doz sonrası klinik etkinin gözlenmesi uygundur.

### ***Doz ayarlaması ve idame tedavisi***

Birinci gündeki indüksiyon tedavisinin ardından, hastayı tedavide tutan ve opioid yoksunluk belirtilerini baskılayan hastanın klinik ve psikolojik durumunun yeniden değerlendirilmesiyle yönlendirilen bir doza ulaşmak için titrasyon yoluyla uygun bir idame dozu kullanılarak hasta hızlı bir şekilde stabil duruma getirilmelidir. Günlük maksimum tek doz 24 mg buprenorfini aşmamalıdır.

İdame tedavisi sırasında, hastanın değişen ihtiyaçlarına karşılık olarak yeni bir idame dozu kullanılarak hastayı periyodik olarak yeniden stabilize etmek gerekebilir.

### ***Günlük uygulamadan daha seyrek doz uygulaması***

Yeterli bir stabilizasyon sağlandıktan sonra SUBOXONE'un doz uygulama sıklığı, gün aşırı olarak, bireye göre titre edilmiş günlük dozun iki katının uygulanması şeklinde azaltılabilir. Örneğin; 8 mg/2mg'lık bir günlük doz verilerek stabilize olmuş bir hastaya birer gün arayla 16 mg/4 mg verilebilir ve aradaki günlerde doz uygulaması yapılmaz. Bazı hastalarda, yeterli bir stabilizasyon sağlandıktan sonra, SUBOXONE'un doz uygulama sıklığı haftada 3 kez şeklinde azaltılabilir (örneğin Pazartesi, Çarşamba ve Cuma günleri). Pazartesi ve Çarşamba günlerinde uygulanan doz, bireysel olarak titre edilmiş günlük dozun iki katı ve Cuma günü uygulanan 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. Günde 8 mg'dan fazla titre edilmiş bir günlük doza gereksinim duyan hastalar, bu rejimi yeterli bulmayabilirler.

### ***Tedavinin tıbbi olarak sonlandırılması (Tıbbi Yoksunluk)***

Yeterli bir stabilizasyon sağlandıktan sonra, eğer hasta kabul ederse, doz basamaklı olarak daha düşük bir idame dozuna azaltılabilir; uygun görülen durumlarda ise tedavi sonlandırılabilir. Dilaltı tabletin sırasıyla 2 mg/0,5 mg ve 8 mg/2 mg'lık dozlar halinde bulunması dozajın azaltılarak titre edilmesine olanak sağlar. Hastalar tıbbi yoksunluğu izleyen dönemde, nüks potansiyeli nedeniyle izlenmelidir.

### ***Buprenorfin ile buprenorfin/nalokson arasında geçiş yapma***

Dilaltı olarak kullanıldığında, buprenorfin/nalokson ve buprenorfin benzer klinik etkilere sahiptir ve birbirinin yerine kullanılabilir; ancak, buprenorfin/nalokson ve buprenorfin arasında geçiş yapmadan önce, reçete yazan hekim ve hasta değişikliği kabul etmeli ve dozun yeniden ayarlanması gerekebileceği için hasta izlenmelidir.

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

#### ***Karaciğer yetmezliği:***

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda buprenorfin/nalokson farmakokinetiği değişebileceği için, hafif ile orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda tedaviye başlanırken daha düşük bir başlangıç dozu kullanılması ve dikkatli doz titrasyonu yapılması önerilir. (Bölüm 5.2.'ye bakınız). SUBOXONE ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir (Bölüm 4.3.'e bakınız).

**Böbrek yetmezliği:**

Böbrek yetmezliği olan hastalarda SUBOXONE dozunun değiştirilmesi gerekli değildir. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalara (kreatinin klerensi < 30 ml/dk) doz uygulaması yapılırken dikkatli olunması önerilmektedir (Bölüm 4.4. ve 5.2.'ye bakınız).

**Pediyatrik popülasyon:**

SUBOXONE'un 15 yaşın altındaki çocuklarda güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir. Veri mevcut değildir. 15 yaş altında kullanılması önerilmemektedir.

**Geriatrik popülasyon:**

65 yaşın üzerindeki hastalar için SUBOXONE'un güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir. Pozoloji üzerine herhangi bir öneri yapılamamaktadır.

**Uygulama şekli:**

Doktorlar dilaltı yolun, bu tıbbi ürün için etkili ve güvenli tek uygulama yolu olduğu konusunda hastaları uyarmalıdır (Bölüm 4.4.'e bakınız).

SUBOXONE dilaltı tabletler, dilin altına yerleştirilmeli ve eriyinceye kadar burada tutulmalıdır. Hastalar, tablet tamamen erimeden yutmamalı ve yiyecek veya içecek tüketmemelidir.

Hastaya uygun SUBOXONE dozu farklı güçteki pek çok SUBOXONE tabletine karşılık gelebilir. Böylesi bir durumda bu tabletlerin hepsi tek bir seferde dilaltına yerleştirilebilir ya da bu hastaya zor geliyorsa iki porsiyona bölünebilir. Eğer doz iki porsiyona bölündüyse ikinci porsiyon, birinci porsiyon dilaltında erir erimez hemen dilaltına yerleştirilmelidir.

Uygun doz, tümü aynı anda veya iki bölünmüş kısımda alınabilen farklı dozlardaki SUBOXONE tabletler ile ayarlanabilir. İki bölünmüş kısma ayrılan dozlamada ikinci kısım, birinci kısım çözündükten sonra alınmalıdır.

**4.3. Kontrendikasyonlar**

- Buprenorfin, nalokson ya da Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlılık,
- Şiddetli solunum yetmezliği,
- Şiddetli karaciğer yetmezliği,
- Akut alkolizm ya da *delirium tremens*.
- Alkol veya opiyat bağımlılığında opioid antagonistlerinin (naltrekson, nalmefen) birlikte kullanımı.

**4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri****Kötüye kullanım, yanlış kullanım ve sapma:**

Buprenorfin, diğer opioidlerde olduğu gibi, yasal veya yasadışı olarak yanlış veya kötüye kullanılabilir. Yanlış veya kötüye kullanımın risklerinden bazıları: doz aşımı, kan kaynaklı viral veya lokal ve sistemik infeksiyonların yayılması, solunum depresyonu ve karaciğer hasarı riskidir. Buprenorfinin, hedeflenen hasta dışında başkaları tarafından yanlış kullanımı, buprenorfin kullanan yeni bağımlıların ortaya çıkma riskini doğurur ve bu risk kullanan hastanın ilacın yasadışı kullanım için dağıtması veya ilacın yeterince güvenli bir ortamda saklanmaması sonucu gerçekleşebilir.

Yetersiz dozda buprenorfin/nalokson tedavisi, hasta tarafından yanlış ilaç kullanımına sebep olabilir ve bu da doz aşımına veya tedaviyi bırakmaya yol açabilir. Yetersiz buprenorfin/nalokson dozuna bağlı olarak yoksunluk semptomları kontrol altına alınamayan hasta, opioid, alkol veya benzodiazepinler gibi diğer sedatif-hipnotikleri kendi kendine kullanarak bu semptomları gidermeye çalışabilir.

Kötüye kullanım, yanlış kullanım ve sapma riskini en aza indirmek için buprenorfinin reçetelenmesi ve dağıtımında zamanından önce reçete tekrarını önlemek ve hastanın gereksinimlerine uygun klinik izleme ile hasta takip vizitleri yürütmek gibi uygun önlemler alınmalıdır.

SUBOXONE'da buprenorfinin nalokson ile kombinasyonu, buprenorfinin yanlış veya kötüye kullanımını engellemek için hazırlanmıştır. SUBOXONE'da bulunan nalokson, kişinin eroin, metadon veya diğer opioid agonistlerine bağımlılığında yoksunluk belirtilerini şiddetlendirebileceğinden SUBOXONE'un intravenöz ya da intranazal kötüye kullanımın tek başına buprenorfin ile olduğundan daha düşük olması beklenir.

#### Uykuyla ilişkili solunum bozuklukları

Opioidler, merkezi uyku apnesi (CSA) ve uykuyla ilişkili hipoksemi dahil olmak üzere uykuyla ilgili solunum bozukluklarına neden olabilir. Opioid kullanımı, doza bağlı bir şekilde CSA riskini artırır. CSA şikayeti olan hastalarda toplam opioid dozunu azaltması düşünülmelidir.

#### Solunum depresyonu:

Buprenorfin, özellikle benzodiazepinler ile birlikte kullanıldığında (Bölüm 4.5'e bakınız), ya da reçetede yazılı olduğu şekilde kullanılmadığında, solunum depresyonuna bağlı ölüm olayları bildirilmiştir. Ölüm vakaları ayrıca buprenorfinin alkol veya diğer opioidler gibi diğer depresanlar ile eşzamanlı kullanılmasıyla ilişkili olarak da bildirilmiştir. Buprenorfin opiyat bağımlısı olmayıp opioid etkilerine toleranslı olmayan bazı bireylere uygulanırsa, potansiyel olarak ölümcül solunum depresyonu oluşabilir.

Bu ilaç astım ya da solunum yetmezliği olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır [örneğin, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kor pulmonale, azalmış solunum rezervi, hipoksi, hiperkapni, önceden var olan solunum depresyonu veya kifoskolyoz (potansiyel nefes daralmasına yol açan omurga eğriliği)].

SUBOXONE çocuklarda ve bağımlı olmayan kişilerde kazayla veya kasıtlı yutma sonucunda şiddetli, ölümcül olabilen solunum depresyonuna yol açabilir. Hastalar; blisteri güvenli bir şekilde saklama, blisteri önceden açmama, çocukların ve evdeki diğer kişilerin ulaşamayacağı yerlerde saklama ve ilacı çocukların önünde kullanmama konusunda uyarılmalıdır. Kazayla yutulması ya da yutulduğundan şüphelenilmesi halinde hemen bir acil servis ünitesine başvurulmalıdır.

#### Merkezi sinir sistemi depresyonu:

SUBOXONE, özellikle alkol ya da merkezi sinir sistemi depresanları (benzodiazepinler, trankilizanlar, sedatifler ya da hipnotikler gibi) ile birlikte alındığında sersemlik haline yol açabilir (Bölüm 4.5 ve 4.7'ye bakınız).

#### Benzodiazepinler veya ilgili tıbbi ürünler gibi sedatif tıbbi ürünlerin birlikte kullanımından kaynaklanan riskler:

Buprenorfin/nalokson ile benzodiazepinler veya ilgili tıbbi ürünler gibi sedatif tıbbi ürünlerin birlikte kullanılması sedasyon, solunum depresyonu, koma ve ölümle sonuçlanabilir. Bu riskler nedeniyle, bu sedatif tıbbi ürünlerle birlikte reçete edilmesi alternatif tedavi seçeneklerinin mümkün olmadığı hastalar için uygulanmalıdır. Sedatif tıbbi ürünlerle birlikte buprenorfin/nalokson reçete edilmesine karar verilirse, sedatif ilaçların en düşük etkili dozu kullanılmalı ve tedavi süresi mümkün olduğunca kısa olmalıdır. Hastalar solunum depresyonu bulgu ve semptomları ve sedasyon açısından yakından takip edilmelidir. Bu bağlamda, kesinlikle hastaların ve bakıcılarının bu semptomlardan haberdar olmaları için bilgilendirilmeleri tavsiye edilir (Bölüm 4.5'e bakınız).

### Serotonin sendromu:

SUBOXONE ve diğer serotonerjik ajanların (MAO inhibitörleri, selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), serotonin norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI) veya trisiklik antidepresanlar vb) birlikte uygulanması, potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir durum olan serotonin sendromuna neden olabilir (Bölüm 4.5'e bakınız).

Klinik olarak diğer serotonerjik ajanlarla eşzamanlı tedavi gerekliyse, özellikle tedavinin başlangıcı ve doz artışları sırasında hastanın dikkatli gözlenmesi tavsiye edilir.

Serotonin sendromunun belirtileri arasında mental durum değişiklikleri, otonomik dengesizlik, nöromusküler anormallikler ve/veya gastrointestinal semptomlar yer alabilir.

Eğer serotonin sendromundan şüpheleniliyorsa, semptomların ciddiyetine bağlı olarak doz azaltılması veya tedavinin kesilmesi düşünülmelidir.

### Bağımlılık:

Buprenorfin mü ( $\mu$ ) opiat reseptörünün parsiyel bir agonistidir ve kronik uygulaması opioid tipte bir bağımlılık oluşturur. Hayvan çalışmalarında, klinik deneyimde olduğu gibi, buprenorfinin bağımlılık oluşturabileceği ama bunun morfin gibi bir tam agonistten daha düşük düzeyde olduğu gösterilmiştir.

Tedavinin aniden kesilmesi tavsiye edilmez, zira başlangıcı gecikmiş bir yoksunluk sendromuna yol açabilir.

### Hepatit ve hepatik olaylar:

Gerek klinik araştırmalarda gerekse pazarlama sonrası advers reaksiyon raporlarında, opioid tipi bağımlılar arasında akut karaciğer hasarı olguları bildirilmiştir. Bu anormalliklerin spektrumu, hepatik transaminazlarda geçici asemptomatik yükselmelerden, olgu raporları şeklinde bildirilen karaciğer yetmezliği, karaciğer nekrozu, hepatorenal sendrom, hepatik ensefalopati ve ölüme kadar değişebilmektedir. Olguların çoğunda, önceden var olan mitokondriyal bozukluk (genetik hastalıklar, karaciğer enzim anormallikleri hepatit B ya da hepatit C virüsü ile infeksiyon, alkolün kötüye kullanımı, anoreksi, diğer hepatotoksik potansiyel taşıyan ilaçların eş-zamanlı kullanımı) ve devam etmekte olan enjeksiyonla madde kullanımı, nedensel ya da katkıda bulunucu bir rol oynayabilir. SUBOXONE reçete etmeden önce ve tedavi sırasında, altta yatan bu gibi faktörler dikkate alınmalıdır. Bir hepatik olaydan kuşkulandığında, daha ileri biyolojik ve etiyolojik değerlendirme gerekir. Bulgulara bağlı olarak, yoksunluk semptomlarını önleme ve yasa dışı madde kullanımına geri dönüşü engellemeye yönelik, tıbbi ürünün kullanımına dikkatlice son verilebilir. Tedaviye devam edildiği takdirde, karaciğer fonksiyonları yakından izlenmelidir.

### Opioid Yoksunluk Sendromunun Ortaya Çıkması

SUBOXONE tedavisi başlatılırken, doktor, buprenorfinin parsiyel agonist profile sahip olduğunun ve opiyat bağımlılığı olan 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 yoksunluk belirtilerini şiddetlendirebileceğinin farkında olmalıdır (Bölüm 4.2'ye bakınız). Tek başına buprenorfinden ya da metadondan SUBOXONE tedavisine geçiş döneminde yoksunluk semptomları bildirilmiş olması nedeniyle, hastalar bu dönemde yakından izlenmelidir. Hızlandırılmış yoksunluktan kaçınmak için, SUBOXONE indüksiyonuna objektif yoksunluk belirtileri görüldüğünde başlanmalıdır (Bölüm 4.2'ye bakınız).

Yoksunluk semptomları aynı zamanda yetersiz doz uygulaması ile de ilişkili olabilir.

### Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliğinin buprenorfin ve naloksonun farmakokinetiği üzerindeki etkileri pazarlama sonrası bir çalışmada değerlendirilmiştir. Hem buprenorfin hem de nalokson, büyük ölçüde

karaciğerde metabolize olduğu için sağlıklı deneklere kıyasla orta derecede ve şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda hem buprenorfin hem de naloksonun plazma seviyeleri daha yüksek bulunmuştur. Hastalar, nalokson ve/veya buprenorfinin artan seviyeleri sebebiyle ortaya çıkacak opioid yoksunluğu, toksisite veya aşırı doz bulgu ve belirtileri açısından izlenmelidir.

Tedaviye başlamadan önce karaciğer fonksiyon testleri ve viral hepatit durumunun belgelenmesi önerilir. Eşzamanlı tıbbi ürünlerle tedavide olan (Bölüm 4.5'e bakınız) viral hepatit pozitif ve/veya mevcut karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalar, daha fazla karaciğer hasarı riski altındadır. Karaciğer fonksiyonunun düzenli olarak izlenmesi önerilir (Bölüm 4.4'e bakınız).

Buprenorfin/nalokson orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (Bölüm 4.3. ve 5.2.'ye bakınız). Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda buprenorfin/nalokson kullanımı kontrendikedir.

#### Böbrek yetmezliği:

Uygulanan dozun %30'u renal yoldan elimine edildiği için renal eliminasyon uzayabilir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda buprenorfin metabolitleri birikebilir. Ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi <30 ml/dk) doz belirlenirken dikkatli olunmalıdır (Bölüm 4.2. ve 5.2.'ye bakınız).

#### CYP3A4 inhibitörleri:

CYP3A4 enzimini inhibe eden ilaçlar, buprenorfin konsantrasyonlarında artışa yol açabilir. SUBOXONE dozunun azaltılmasına ihtiyaç duyulabilir. Halen CYP3A4 inhibitörleriyle tedavi edilen hastalarda SUBOXONE dozu dikkatli bir şekilde titre edilmelidir, çünkü bu hastalar için azaltılmış bir doz yeterli olabilir (Bölüm 4.5'e bakınız).

#### Opioid sınıfı ilaçların uygulanmasıyla ilgili genel uyarılar

Opioidler ayaktan tedavi gören hastalarda ortostatik hipotansiyon yapabilir.

Opioidler beyin omurilik sıvısının basıncını yükseltebilir ve nöbetlere neden olabilir. Bu nedenle kafa travması, intrakraniyal lezyonlar, intrakraniyal basıncı yükselten diğer durumlar veya nöbet öyküsü olan hastalarda dikkatli olunması gereklidir.

Opioidler, hipotansiyon, prostat hipertrofisi ya da üretra stenozu bulunan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Opioid kaynaklı miyozis, bilinç düzeyindeki değişiklikler veya bir hastalığın semptomu olabilen ağrının algılanmasındaki değişiklikler, hastanın değerlendirilmesini etkileyebilir veya eşlik eden hastalığın tanısını veya klinik seyrini belirsizleştirebilir.

Opioidler, miksödem, hipotiroidizm veya adrenokortikal yetmezliği (örneğin, Addison hastalığı) olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Opioidlerin intrakoledokal basıncı artırdığı görülmüştür ve safra yolu fonksiyon bozukluğu olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Opioidler yaşlı veya güçten düşmüş hastalarda dikkatli uygulanmalıdır.

Monoamin oksidaz inhibitörlerinin (MAOI) eş-zamanlı kullanımı, morfin ile edinilen deneyimler temelinde, opioidlerin etkilerinde abartılı bir artışa yol açabilir (Bölüm 4.5'e bakınız).

#### Yardımcı maddeler:

Bu tıbbi ürün laktoz içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı olan hastalar, toplam laktoz yetmezliği veya glikoz-galaktoz malabsorbsiyonu olan hastalar bu ilacı kullanmamalıdır.

Bu tıbbi ürün tablet başına 1 mmol'den (23 mg) daha az sodyum içerir, yani esasen 'sodyum içermez'.

#### Pediyatrik popülasyon:

Ergenlerde kullanım (15 - <18 yaş)

Ergenlerde (15 - <18 yaş) veri eksikliği nedeniyle, bu yaş grubundaki hastalar tedavi sırasında daha yakından izlenmelidir.

15 yaş altındaki çocuklarda kullanılması önerilmemektedir.

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

SUBOXONE aşağıdaki maddeler ile birlikte kullanılmamalıdır;

- Alkol buprenorfinin sedatif etkisini artırdığından alkollü içecekler ya da alkol içeren tıbbi ürünler (Bölüm 4.7'e bakınız).

SUBOXONE aşağıdaki ilaçlarla birlikte verilirken dikkatle kullanılmalıdır;

- Benzodiazepinler veya ilgili tıbbi ürünler gibi sedatifler: Opioidlerin benzodiazepinler ve ilgili tıbbi ürünler gibi sedatif tıbbi ürünler ile birlikte kullanımı aditif MSS depresan etkiye bağlı olarak sedasyon, solunum depresyonu, koma ve ölüm riskini artırır. Sedatif tıbbi ürünlerin eşzamanlı kullanımının dozu ve süresi sınırlandırılmalıdır (Bölüm 4.4'e bakınız). Hastalar bu ürünü kullanırken reçete edilmemiş benzodiazepinleri kendi kendine kullanmalarının son derece tehlikeli olduğu konusunda uyarılmalı ve ayrıca bu ürünle eşzamanlı kullanılacak benzodiazepinlerin yalnızca hekimleri tarafından belirtildiği şekilde kullanılması konusuna dikkat çekilmelidir (Bölüm 4.4'e bakınız).
- SUBOXONE'un gabapentinoidlerle (gabapentin ve pregabalin) eş zamanlı kullanımı solunum depresyonu, hipotansiyon, derin sedasyon, koma veya ölümle sonuçlanabilir (bkz. bölüm 4.4).
- Diğer merkezi 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 benzer maddeler: Bu kombinasyonlar merkezi sinir sistemi depresyonunu artırmaktadır. Uyanıklık düzeyinin azalması, araç sürme ve makine kullanma aktivitelerini tehlikeli hale getirebilir.
- Ayrıca, SUBOXONE alan hastalarda tam opioid agonist uygulanırken yeterli analjezi elde edilmesi zor olabilir. Bu nedenle, özellikle buprenorfinin parsiyel agonist etkileri düzeltilmeye çalışırken veya buprenorfinin plazma seviyesi azaldığında, tam agonistle doz aşımı riski bulunmaktadır.
- MAO inhibitörleri, seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), serotonin norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI) veya trisiklik antidepresanlar gibi serotonerjik tıbbi ürünler potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir durum olan serotonin sendromu riskini artırır (Bölüm 4.4'e bakınız).
- Naltrekson ve nalmefen, buprenorfinin farmakolojik etkilerini önleyebilen opioid antagonistlerdir. Uzun süreli ve yoğun opioid yoksunluk semptomlarının aniden başlamasına neden olabilecek olası tehlikeli etkileşim nedeniyle, SUBOXONE tedavisi boyunca eş zamanlı uygulanması kontrendikedir (Bölüm 4.3'e bakınız).
- CYP3A4 inhibitörleri: Buprenorfin ve ketokonazol (potent bir CYP3A4 inhibitörü) ile yapılan bir etkileşim çalışması buprenorfin ve daha az bir derecede norbuprenorfin C<sub>maks</sub> ve EAA (eğri altı alan) değerlerinde artış (sırasıyla yaklaşık %50 ve %70) ile sonuçlanmıştır. SUBOXONE almakta olan hastalar yakından izlenmelidir ve tedavi CYP3A4 inhibitörleriyle (örn. ritonavir, nelfinavir ve indinavir gibi proteaz inhibitörleri ya da ketokonazol ve itraconazol gibi azol antifungaller veya makrolid antibiyotikler) kombine edildiğinde doz azaltımı gerektirebilirler.
- CYP3A4 indükleyicileri: CYP3A4 indükleyicileriyle buprenorfinin eş-zamanlı kullanımı buprenorfinin plazma konsantrasyonunu düşürebilir ve bu durum, opiyat bağımlılığının

buprenorfinle tedavisinin yetersiz kalmasına neden olabilir. SUBOXONE almakta olan hastaların, birlikte indükleyiciler (örn. fenobarbital, karbamazepin, fenitoin, rifampisin) uygulandığında, yakından izlenmesi önerilmektedir. Buprenorfin ya da CYP3A4 indükleyicisinin dozlarının ayarlanması gerekebilir.

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

#### 4.6. Gebelik ve laktasyon

##### Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

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

SUBOXONE'un gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince alternatif, etkili ve güvenilir bir doğum kontrol yöntemi uygulamalıdır.

##### Gebelik dönemi

SUBOXONE'ın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir veya sınırlı miktarda veri vardır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (Bölüm 5.3'e bakınız). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebeliğin sonlarına doğru buprenorfin kullanımı, kısa bir uygulama döneminden sonra bile, yenidoğanda solunum depresyonunu indükleyebilir. Gebeliğin son üç ayı sırasında uzun süreli buprenorfin uygulaması, yenidoğanda yoksunluk sendromuna yol açabilir (örneğin, hipertoni, neonatal tremor, neonatal ajitasyon, miyoklonus veya konvülziyonlar). Bu sendrom genellikle doğumdan birkaç saat ile birkaç gün içerisinde oluşmaktadır.

Buprenorfinin uzun yarılanma ömrü nedeniyle, solunum depresyonu ve yoksunluk sendromu gelişmesi riskini önlemek için, yenidoğan gebelik sonunda birkaç gün izlenmelidir.

Ayrıca gebelik sırasında SUBOXONE kullanımı hekim tarafından değerlendirilmelidir. SUBOXONE gebelikte yalnızca potansiyel yararın, fetüse potansiyel riskten daha üstün geldiği hallerde kullanılmalıdır.

##### Laktasyon

Naloksonun anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Buprenorfin ve metabolitleri insanda anne sütüne geçmektedir. Sıçanlarda, buprenorfinin laktasyonu inhibe ettiği gözlenmiştir. Dolayısıyla, SUBOXONE tedavisi sırasında emzirme bırakılmalıdır.

##### Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalarda, yüksek dozlarda buprenorfin kullanan dişilerde fertilitede azalma gözlenmiştir (sistemik maruziyet, eğri altındaki alana göre, önerilen maksimum buprenorfin dozu olan 24 mg'daki insan maruziyetinin 2,4 katından fazladır) (Bölüm 5.3'e bakınız).

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

Genel olarak SUBOXONE opiyat bağımlısı hastalara uygulandığında, trafikte güvenli bir şekilde araç sürme, makine kullanma, ya da diğer tehlikeli aktiviteleri yerine getirme yetilerini az ya da orta derecede etkilemektedir. SUBOXONE, özellikle tedavi indüksiyonu ve doz ayarlaması boyunca sersemlik hali, baş dönmesi, ya da düşünme bozukluklarına yol açabilir. Alkol ya da merkezi sinir sistemi depresanlarıyla birlikte alınırsa etki daha belirgin hale gelir (Bölüm 4.4 ve 4.5'e bakınız). SUBOXONE araba kullanma veya riskli aletleri kullanma yeteneğini olumsuz etkileyeceğinden, hastalar, bu aktiviteleri konusunda uyarılmalıdır.



#### 4.8. İstenmeyen etkiler

##### Güvenlilik profili özeti:

Temel niteliğindeki klinik çalışmalar sırasında SUBOXONE ile tedaviye bağlı en yaygın bildirilen advers reaksiyonlar konstipasyon ve yaygın olarak geri çekilme ile ilintili semptomlardır (örn. insomnia, baş ağrısı, bulantı, aşırı terleme ve ağrı). Nöbet, kusma, diyare ve yükselmiş karaciğer fonksiyon testi değerlerine ait raporlar ciddi kategorisinde değerlendirilmiştir.

Aşağıda listelenen advers reaksiyonlar, 472 hastadan 342'sinin (%72.5) advers reaksiyon bildirdiği temel nitelikli SUBOXONE klinik araştırmalarında; ve pazarlama sonrası gözlemlerde bildirilen advers reaksiyonları özetlemektedir. Bu reaksiyonlar sistem organ sınıfı ve yaygınlığa göre [çok yaygın ( $\geq 1/10$ ), yaygın ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), yaygın olmayan ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)] listelenmektedir.

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

#### **Buprenorfin/nalokson'un temel nitelikli SUBOXONE klinik araştırmalarında ve pazarlama sonrası gözlemlerde bildirilen tedaviye bağlı advers reaksiyonlar**

##### **Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar**

Yaygın: İnfluenza, enfeksiyon, farenjit, rinit

Yaygın olmayan: İdrar yolu enfeksiyonu, Vajinal enfeksiyon

##### **Kan ve lenfatik sistem hastalıkları**

Yaygın olmayan: Anemi, lökositoz, lökopeni, lenfadenopati, trombositopeni

##### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Yaygın olmayan: Hipersensitivite

Bilinmiyor: Anafilaktik şok

##### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Yaygın olmayan: İştah azalması, hiperglisemi, hiperlipemi, hipoglisemi

##### **Psikiyatrik hastalıkları**

Çok yaygın: İnsomnia

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

Yaygın olmayan: Anormal rüyalar, ajitasyon, apati, depersonalizasyon, ilaç bağımlılığı, öfori, düşmanlık hissi

Bilinmiyor: Halüsinasyon

##### **Sinir sistemi hastalıkları**

Çok Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın: Migren, baş dönmesi, hipertoni, parestezi, somnolans

Yaygın olmayan: Amnezi, nöbet, hiperkinezi, konuşma bozukluğu, tremor

Bilinmiyor: Hepatik ensefalopati, senkop

##### **Göz hastalıkları**

Yaygın: Ambliyopi, lakrimasyon bozuklukları

Yaygın olmayan: Konjunktivit, miyozis

**Kulak ve iç kulak hastalıkları**

Bilinmiyor: Vertigo

**Kardiyak hastalıkları**

Yaygın olmayan: Angina pectoris, bradikardi, miyokart enfarktüsü, palpitasyon, taşikardi

**Vasküler hastalıkları**

Yaygın: Hipertansiyon, vazodilatasyon

Yaygın olmayan: Hipotansiyon

Bilinmiyor: Ortostatik hipotansiyon

**Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları**

Yaygın: Öksürük

Yaygın olmayan: Astım, dispne, esneme

Bilinmiyor: Bronkospazm, solunum depresyonu

**Gastrointestinal hastalıkları**

Çok yaygın: Konstipasyon, bulantı

Yaygın: Abdominal ağrı, diyare, dispepsi, gaz, kusma

Yaygın olmayan: Ağız ülseri, dilde renk değişikliği

Bilinmiyor: Diş çürümesi

**Hepato-bilier hastalıkları**

Bilinmiyor: Hepatit, akut hepatit, sarılık, hepatik nekroz, hepatorenal sendrom

**Deri ve derialtı doku hastalıkları**

Çok yaygın: Aşırı terleme

Yaygın: Kaşıntı, döküntü, ürtiker

Yaygın olmayan: Akne, alopesi, ekzfoliyatif dermatit, deri kuruluğu, deri kitleleri

Bilinmiyor: Anjiyoödem

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

Yaygın: Sırt ağrısı, artralji, kas spazmları, miyalji,

Yaygın olmayan: Artrit

**Böbrek ve idrar hastalıkları**

Yaygın: İdrarda anormallik

Yaygın olmayan: Albüminüri, dizüri, hematüri, böbrek taşı, üriner retansiyon

**Üreme sistemi ve meme hastalıkları**

Yaygın: Erektile disfonksiyon

Yaygın olmayan: Amenore, ejakülasyon bozukluğu, menoraji, metroraji

**Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları**

Çok yaygın: İlaç yoksunluk sendromu

Yaygın: Asteni, göğüs ağrısı, soğuk algınlığı, ateş, kırıklık hali, ağrı, periferik ödem

Yaygın olmayan: Hipotermi

Bilinmiyor: Neonatal ilaç yoksunluk sendromu

## **Araştırmalar**

Yaygın: Karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik, kilo azalması

Yaygın olmayan: Kanda kreatinin artışı

Bilinmiyor: Transaminazlarda artış

## **Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar**

Yaygın: Yaralanma

Yaygın olmayan: Sıcak çarpması

### Seçilen advers reaksiyonların tanımı

İntravenöz kötüye kullanım olgularında, bazı advers reaksiyonlar tıbbi üründen ziyade yanlış kullanım eylemine atfedilmektedir ve bildirilen lokal reaksiyonlar, bazen septik olan (apse, selülit), ve potansiyel olarak ciddi akut hepatit ve pnömoni, endokardit gibi diğer enfeksiyonları içermektedir (Bölüm 4.4'e bakınız).

Belirgin madde bağımlılığı ile başvuran hastalarda ilk buprenorfin uygulaması, naloksonun yol açtığına benzer bir yoksunluk sendromu yaratabilir (Bölüm 4.2 ve 4.4'e bakınız).

### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

## **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

### Semptomlar

Merkezi sinir sistemi depresyonundan kaynaklanan solunum depresyonu, doz aşımı durumunda girişim gerektiren en önemli semptomdur, çünkü solunum durmasına ve ölüme yol açabilir. Doz aşımı belirtileri ayrıca somnolans, ambliyopi, miyozis, hipotansiyon, bulantı, kusma ve/veya konuşma bozukluklarını da içerebilir.

### Tedavi

Doz aşımı durumunda, genel destekleyici önlemler alınmalı ve hastanın respiratuvar ve kardiyak durumu yakından izlenmelidir. Solunum depresyonu semptomları tedavi edilmeli ve standart yoğun bakım önlemleri uygulanmalıdır. Havayolu açık tutulmalı ve yardımcı ya da kontrollü bir ventilasyon sağlanmalıdır. Hasta, resüsitasyon imkânlarının tam olarak bulunduğu bir merkeze nakledilmelidir.

Eğer hasta kusarsa, kusmuğun aspire edilmesini engellemek için özen gösterilmelidir.

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

Nalokson kullanılırsa, doz aşımının yol açtığı etkilerin düzeltilmesi için gerekli tedavi ve tıbbi gözetim süresine karar verilirken, buprenorfinin etki süresinin uzun oluşu dikkate alınmalıdır. Nalokson, vücuttan buprenorfinden daha hızlı uzaklaştırılır ve buprenorfinin daha önce kontrol

edilen doz aşımı semptomlarının geri dönmesine neden olabilir. Bu nedenle sürekli infüzyon gerekebilir. Eğer infüzyon mümkün değilse, tekrarlanan nalokson dozlaması gerekebilir. Devam eden intravenöz infüzyon hızı hasta cevabına göre titre edilmelidir.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sinir sistemi, Diğer sinir sistemi ilaçları, Bağımlılık hastalıklarında kullanılan ilaçlar, Opiyat 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,  $\mu$  reseptörleri ile yavaş bir şekilde geri dönüşlü özelliklerine bağlanmaktadır; bu uzun bir dönem içerisinde, bağımlı hastaların madde ihtiyacını en aza indirebilir.

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

Nalokson,  $\mu$  (mü)-opioid reseptörlerinin bir antagonistidir. Nalokson, opioid yoksunluğu 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, opiyat bağımlısı kişilere intravenöz yoldan uygulandığında, SUBOXONE'un içindeki nalokson, belirgin opioid antagonist etkiler ve opioid yoksunluğu oluşturur, böylelikle intravenöz kötüye kullanımdan vazgeçirir.

#### **Klinik etkililik ve güvenlik:**

SUBOXONE'un etkililik ve güvenlik verileri, esas olarak, 1 yıl süreli bir klinik araştırmadan elde edilmiştir; bu çalışma, SUBOXONE, buprenorfin ve plasebo tabletleri arasında 4 hafta süreli bir randomize çift kör karşılaştırma ve bunu izleyen 48 haftalık SUBOXONE güvenlik çalışmasından oluşmuştur. Bu araştırmada 326 eroin bağımlı olgu, günde 16 mg SUBOXONE, günde 16 mg buprenorfin ya da plasebo tablet almak üzere randomize yöntemle gruplara ayrılmıştır. 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 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'un plaseboya karşı etkililiklerinin tekil olarak değerlendirilmesiydi. Haftada üç kez alınan ve çalışma dışı opioidler için negatif olan idrar örneklerinin yüzdesi, hem plaseboya kıyasla SUBOXONE ( $p < 0,0001$ ), 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 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 daha kademeli olarak titre edilmiştir. Tedavide kalma ve haftada

üç kez alınan ve çalışma dışı opioidler için negatif olan idrar örneklerinin yüzdesi bazında, buprenorfin, eroïn bağımlılarının tedavi altında tutulmasında ve bunların tedavi sırasında opioid kullanımlarının azaltılmasında düşük doz kontrolden daha etkili olmuştur. Günde 8 mg buprenorfinin etkililiği, orta derecede aktif kontrol dozunun etkililiğine benzer nitelikli olmuş ama arada bir eşdeğerlik gösterilmemiştir.

## 5.2 Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

#### Buprenorfin

#### Emilim:

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

Doruk plazma konsantrasyonlarına dilaltı uygulamadan 90 dakika sonra ulaşılır. Plazma buprenorfin düzeyleri, dilaltı SUBOXONE 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.

Tablo 1: Buprenorfin Ortalama Farmakokinetik Parametreleri:

| 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)     |

Tablo 2: Suboxone dilaltı tabletlere karşı dilaltı veya bukkal uygulanan Suboxone filminin farmakokinetik parametrelerindeki değişiklikler

| Dozaj         | FK Parametre         | Buprenorfin Artışı                               |                                                  |                                                  | FK Parametre         | Nalokson Artışı                                  |                                                  |                                                  |
|---------------|----------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
|               |                      | Dilaltı Tablet ile Bukkal Film Karşılaştırılması | Dilaltı Tablet ile Bukkal Film Karşılaştırılması | Dilaltı Tablet ile Bukkal Film Karşılaştırılması |                      | Dilaltı Tablet ile Bukkal Film Karşılaştırılması | Dilaltı Tablet ile Bukkal Film Karşılaştırılması | Dilaltı Tablet ile Bukkal Film Karşılaştırılması |
| 1x2 mg/0,5 mg | $C_{max}$            | %22                                              | %25                                              | -                                                | $C_{max}$            | -                                                | -                                                | -                                                |
|               | EAA <sub>0-son</sub> | -                                                | %19                                              | -                                                | EAA <sub>0-son</sub> | -                                                | -                                                | -                                                |
| 2x2 mg/0,5 mg | $C_{max}$            | -                                                | %21                                              | %21                                              | $C_{max}$            | -                                                | %17                                              | %21                                              |
|               | EAA <sub>0-son</sub> | -                                                | %23                                              | %16                                              | EAA <sub>0-son</sub> | -                                                | %22                                              | %24                                              |
| 1x8 mg/2 mg   | $C_{max}$            | %28                                              | %34                                              | -                                                | $C_{max}$            | %41                                              | %54                                              | -                                                |
|               | EAA <sub>0-son</sub> | %20                                              | %25                                              | -                                                | EAA <sub>0-son</sub> | %30                                              | %43                                              | -                                                |
| 1x12 mg/3 mg  | $C_{max}$            | %37                                              | %47                                              | -                                                | $C_{max}$            | %57                                              | %72                                              | %9                                               |
|               | EAA <sub>0-son</sub> | %21                                              | %29                                              | -                                                | EAA <sub>0-son</sub> | %45                                              | %57                                              | -                                                |

|                                                   |                      |   |     |     |                      |     |     |     |
|---------------------------------------------------|----------------------|---|-----|-----|----------------------|-----|-----|-----|
| 1 × 8<br>mg/2<br>mg plus<br>2 × 2<br>mg/0.5<br>mg | C <sub>max</sub>     | - | %27 | %13 | C <sub>max</sub>     | %17 | %38 | %19 |
|                                                   | EAA <sub>0-son</sub> | - | %23 | -   | EAA <sub>0-son</sub> | -   | %30 | %19 |

Not 1: C<sub>max</sub> ve EAA<sub>0-son</sub> değerlerinin geometrik ortalama oranları için %90 güven aralığında ve %80-125 limitleri içinde olduğunda herhangi bir değişikliği temsil etmez.

Not 2: 4 mg/1 mg dozu için veri yoktur; 2 mg/0.5 mg dozu ile içerik olarak orantılıdır ve 2 x 2 mg/0.5 mg dozu ile aynı boyuta sahiptir.

#### Dağılım:

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

Buprenorfin oldukça lipofiliktir ve bu da kan-beyin bariyerinden hızlı bir şekilde penetrasyonuna yol açar. Buprenorfin, esas olarak alfa ve beta globüline olmak üzere yaklaşık % 96 oranında proteine bağlanır.

#### Biyotransformasyon:

Buprenorfin esas olarak karaciğer mikrozomal CYP3A4 ile N-dealkilasyon yoluyla metabolize olur. Ana molekül ve birincil dealkile metaboliti norbuprenorfin, daha sonra glukuronidasyona uğrar. Norbuprenorfin, in vitro olarak opioid reseptörlerine bağlanır; ancak norbuprenorfinin buprenorfin/naloksonun genel etkisine katkıda bulunup bulunmadığı bilinmemektedir.

#### Eliminasyon:

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

Buprenorfin, glukurokonjuge metabolitlerin safra yoluyla atılımıyla feçesle (~% 70) atılır, geri kalanı (~% 30) idrar yoluyla atılır.

#### Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Buprenorfin C<sub>max</sub> ve EAA değerleri, artan dozla (4 ila 16 mg aralığında) doğrusal bir şekilde artmış, ancak artış doğrudan dozla orantılı olmamıştır.

#### Nalokson

##### Emilim:

Buprenorfin/naloksonun dilaltı uygulamasını takiben plazma nalokson konsantrasyonları düşüktür ve hızla azalır. Nalokson ortalama doruk plazma konsantrasyonları, doz orantısallığını değerlendirmek için çok düşüktür.

Naloksonun buprenorfinin farmakokinetiğini etkilediği bulunmamıştır ve hem buprenorfin dilaltı tabletleri ile hem de buprenorfin/nalokson dilaltı film formu benzer plazma konsantrasyonlarında buprenorfin sağlamaktadır.

##### Dağılım:

Nalokson, esas olarak albümine olmak üzere yaklaşık % 45 oranında proteine bağlanır.

#### Biyotransformasyon:

Nalokson, karaciğerde, esas olarak glukuronid konjugasyonu ile metabolize olur ve idrarla atılır. Nalokson, nalokson 3-glukuronide doğrudan glukuronidasyona ve ayrıca N-dealkilasyona ve 6-okso grubunun indirgenmesine maruz kalır.

### Eliminasyon:

Nalokson, 0,9 ila 9 saatlik ortalama plazma eliminasyon yarılanma ömrü ile idrarla atılır.

### **Özel popülasyonlar:**

#### Geriatrik:

Yaşlı hastalara ilişkin farmakokinetik veri bulunmamaktadır.

#### Böbrek yetmezliği:

Renal eliminasyon, SUBOXONE'un total klerensinde göreceli olarak küçük bir rol (~%30) oynamaktadır. Böbrek fonksiyonlarına bağlı olarak doz modifikasyonu gerekli değildir, ama şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalara uygulanırken dikkatli olunması önerilmektedir (Bölüm 4.3.'e bakınız).

#### Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliğinin buprenorfin ve naloksonun farmakokinetiği üzerindeki etkileri pazarlama sonrası çalışmada değerlendirilmiştir.

Aşağıdaki tablo, sağlıklı ve değişik derecelerde karaciğer yetmezliği olan gönüllülerde, tek doz SUBOXONE 2 mg/0,5 mg (buprenorfin/nalokson) dilaltı tablet uygulanmasından sonra buprenorfin ve nalokson maruziyetine bakılan bir klinik çalışmadan alınan sonuçları özetlemektedir.

| <b>Tablo 3: SUBOXONE uygulaması sonrası, karaciğer yetmezliğinin buprenorfin ve naloksonun farmakokinetiği üzerindeki etkileri (değişim sağlıklı deneklere göredir)</b> |                                                   |                                                           |                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| FK parametreler                                                                                                                                                         | Hafif Karaciğer Hasarı (Child-Pugh Sınıf A) (n=9) | Orta Derecede Karaciğer Hasarı (Child-Pugh Sınıf B) (n=8) | Ciddi Karaciğer Hasarı (Child-Pugh Sınıf C) (n=8) |
| <b>Buprenorfin</b>                                                                                                                                                      |                                                   |                                                           |                                                   |
| C <sub>maks</sub>                                                                                                                                                       | 1.2 kat artış                                     | 1.1 kat artış                                             | 1.7 kat artış                                     |
| EAA <sub>last</sub>                                                                                                                                                     | Kontrole benzer                                   | 1.6 kat artış                                             | 2.8 kat artış                                     |
| <b>Nalokson</b>                                                                                                                                                         |                                                   |                                                           |                                                   |
| C <sub>maks</sub>                                                                                                                                                       | Kontrole benzer                                   | 2.7 kat artış                                             | 11.3 kat artış                                    |
| EAA <sub>last</sub>                                                                                                                                                     | 0.2 kat artış                                     | 3.2 kat artış                                             | 14 kat artış                                      |

Genel olarak, ciddi bir şekilde karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda nalokson plazma maruziyeti 14 kat artarken buprenorfin plazma maruziyeti yaklaşık 3 kat artmıştır.

### **5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri**

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

Buprenorfin hidroklorür ve nalokson hidroklorür kombinasyonu (4:1) bir bakteriyel mutasyon çalışmasında (Ames testi) mutajenik değildi ve insan lenfositlerindeki bir *in vitro* sitogenetik tayin çalışmasında ya da sıçanlardaki bir intravenöz mikronukleus testinde klastojenik 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 gözlenmemiştir. Ayrıca, ne sıçanlarda ne de tavşanlarda teratojenisite gözlenmemiştir. SUBOXONE ile bir peri-postnatal çalışma yürütülmemiştir; bununla birlikte gestasyon ve laktasyon sırasında oral yoldan yüksek dozlarda maternal buprenorfin uygulaması, doğumda güçlük (buprenorfinin sedatif etkisinin bir sonucu olarak mümkündür), yüksek neonatal mortalite ve neonatal sıçanlarda bazı nörolojik fonksiyonların (yüzeyden doğrulma refleksi ve ürkme yanıtı) gelişmesinde hafif gecikme ile sonuçlanmıştır.

SUBOXONE'un sıçanlarda diyetle 500 ppm veya daha yüksek doz düzeylerinde uygulanması, diş konsepsiyon oranlarındaki azalma ile gösterildiği şekilde, fertilitede azalmaya yol açmıştır. Diyetle uygulanan 100 ppm düzeyindeki doz (EAA temelinde, 24 mg'lık SUBOXONE insan dozundaki buprenorfin/nalokson'un yaklaşık 2.4 katı tahmini maruziyet; sıçanlardaki nalokson plazma düzeyleri saptama sınırının altındaydı), dişlerde fertilité üzerinde herhangi bir advers etki göstermemiştir.

SUBOXONE ile sıçanlarda, 7 mg/kg/gün, 30 mg/kg/gün ve 120 mg/kg/gün dozlarında bir karsinojenisite çalışması yürütülmüştür; bu dozlar mg/m<sup>2</sup> bazında hesaplanan 16 mg'lık bir insan günlük dilaltı dozu temelinde 3 ile 75 kat daha fazla maruziyete karşılık gelmektedir. 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 (inek sütü kaynaklı),  
Mannitol,  
Mısır nişastası,  
Povidone K 30,  
Anhidritrik asit,  
Sodyum sitrat,  
Magnezyum stearat,  
Asesülfam potasyum,  
Doğal limon ve misket limonu aromaları.

### **6.2. Geçimsizlikler**

Geçerli değildir.

### **6.3. Raf ömrü**

36 ay

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

25 °C altındaki oda sıcaklıklarında saklanmalıdır.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

Kağıt/Aluminyum/Naylon/Alüminyum/PVC blister şeritler içinde 7 tablet.

Kağıt/Aluminyum/Naylon/Alüminyum/PVC blister şeritler içinde 28 tablet.

### **6.6. Beşeri Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Geçerli olduğu takdirde kullanılmış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi Atıkların Kontrolü yönetmeliği' ve 'Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.



**7. RUHSAT SAHİBİ**

Liba Laboratuvarları A.Ş.  
Otağtepe Cd. No:5 Beykoz/İstanbul  
Tel: 0216 465 3885, Faks: 0216 465 3880

**8. RUHSAT NUMARASI**

132/10

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

İlk ruhsat tarihi: 04.10.2011  
Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**