1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Suboxone 2 mg/0,5 mg compresse sublinguali
Suboxone 8 mg/2 mg compresse sublinguali
Suboxone 16 mg/4 mg compresse sublinguali

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Suboxone 2 mg/0,5 mg compresse sublinguali
Ogni compressa sublinguale contiene 2 mg di buprenorfina (come cloridrato) e 0,5 mg di naloxone (come cloridrato diidrato).
Eccipienti con effetti noti:
Ogni compressa sublinguale contiene 42 mg di lattosio (come monoidrato)
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

Suboxone 8 mg/2 mg compresse sublinguali
Ogni compressa sublinguale contiene 8 mg di buprenorfina (come cloridrato) e 2 mg di naloxone (come cloridrato diidrato).
Eccipienti con effetti noti:
Ogni compressa sublinguale contiene 168 mg di lattosio (come monoidrato)
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

Suboxone 16 mg/4 mg compresse sublinguali
Ogni compressa sublinguale contiene 16 mg di buprenorfina (come cloridrato) e 4 mg di naloxone (come cloridrato diidrato).
Eccipienti con effetti noti:
Ogni compressa sublinguale contiene 156,64 mg di lattosio (come monoidrato)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa sublinguale

Suboxone 2 mg/0,5 mg compresse sublinguali
Compresse biconvesse esagonali di colore bianco di 6,5 mm, con "N2" impresso su un lato.

Suboxone 8 mg/2 mg compresse sublinguali
Compresse biconvesse esagonali di colore bianco di 11 mm, con "N8" impresso su un lato.

Suboxone 16 mg/4 mg compresse sublinguali
Compresse biconvesse rotonde di colore bianco di 10,5 mm, con "N16" impresso su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sostitutivo per la dipendenza da oppioidi, nell'ambito di un trattamento medico, sociale e psicologico. L'obiettivo del componente naloxone è scoraggiare l'uso improprio per via endovenosa. Suboxone è indicato in adulti e adolescenti di età superiore ai 15 anni che abbiano accettato di essere trattati per la loro dipendenza.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve avvenire sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento della dipendenza da oppioidi.

Precauzioni da prendere prima dell'induzione
Prima di iniziare il trattamento, occorre prendere in considerazione il tipo di dipendenza da oppioidi (ovvero, oppioide a lunga o breve durata d'azione), il tempo trascorso dall'ultimo consumo di oppioidi e il grado di dipendenza dagli oppioidi. Al fine di evitare la precipitazione dei sintomi di astinenza, l'induzione con buprenorfina/naloxone o con sola buprenorfina deve essere intrapresa solo in presenza di sintomi chiari e oggettivi di astinenza (dimostrati ad esempio da un punteggio indicante un'astinenza da lieve a moderata secondo la scala clinica per l'astinenza da oppioidi (*Clinical Opioid Withdrawal Scale*, COWS) validata).

- Nei pazienti dipendenti da eroina o da oppioidi a breve durata d'azione, la prima dose di buprenorfina/naloxone deve essere assunta alla comparsa dei primi segni di astinenza, ma non prima che siano trascorse almeno 6 ore dall'ultima assunzione di oppioidi da parte del paziente.
- Per i pazienti ai quali viene somministrato metadone, la dose di metadone deve essere ridotta fino a un massimo di 30 mg/die prima di iniziare la terapia con buprenorfina/naloxone. Occorre considerare la lunga emivita del metadone quando si inizia la terapia con buprenorfina/naloxone. La prima dose di buprenorfina/naloxone deve essere assunta solo alla comparsa dei primi segni d'astinenza, ma non prima che siano trascorse almeno 24 ore dall'ultima assunzione di metadone da parte del paziente. Buprenorfina può causare la precipitazione dei sintomi di astinenza in pazienti con dipendenza da metadone.

<u>Posologia</u>

Terapia iniziale (induzione)
La dose iniziale raccomandata negli adulti e negli adolescenti di età superiore ai 15 anni corrisponde a due Suboxone 2 mg/0,5 mg. Questa può essere ottenuta utilizzando due Suboxone da 2 mg/0,5 mg come dose singola, che può essere ripetuta per altre due volte il giorno 1, al fine di ridurre al minimo inutili sintomi di astinenza e di mantenere il paziente in trattamento.

Durante l'inizio del trattamento, si raccomanda la supervisione giornaliera della somministrazione per assicurare il corretto posizionamento sublinguale della dose e per osservare la risposta del paziente al trattamento, come guida a un'efficace titolazione della dose secondo l'effetto clinico.

Stabilizzazione del dosaggio e terapia di mantenimento
In seguito all'induzione del trattamento del giorno 1, il paziente deve essere rapidamente stabilizzato a una dose di mantenimento adeguata, mediante titolazione per raggiungere una dose che mantenga il paziente in trattamento e che sopprima gli effetti di astinenza da oppioidi, sulla base di una nuova valutazione dello stato clinico e psicologico del paziente. Non deve essere superata la dose giornaliera massima di 24 mg di buprenorfina.

Somministrazione a giorni alterni
Una volta raggiunta una stabilizzazione soddisfacente è possibile diminuire la frequenza della somministrazione di Suboxone adottando un regime a giorni alterni corrispondente al doppio della dose giornaliera titolata su base individuale. Ad esempio, a un paziente stabilizzato alla somministrazione di una dose giornaliera di 8 mg/2 mg possono essere somministrati 16 mg/4 mg a giorni alterni, senza alcuna somministrazione nei giorni interposti. In alcuni pazienti, dopo il raggiungimento di una stabilizzazione soddisfacente, è possibile diminuire la frequenza della somministrazione di Suboxone a 3 volte alla settimana (ad esempio lunedì, mercoledì e venerdì). La dose del lunedì e del mercoledì deve corrispondere al doppio della dose giornaliera titolata su base individuale, e quella del venerdì al triplo della dose giornaliera titolata su base individuale, senza alcuna somministrazione nei giorni interposti. Tuttavia, la dose somministrata in un determinato giorno non deve superare i 24 mg. Per i pazienti che richiedono una dose giornaliera titolata > 8 mg/die questo regime potrebbe non essere adeguato.

Sospensione sotto controllo medico
Una volta raggiunta una stabilizzazione soddisfacente e previo consenso del paziente, è possibile ridurre gradualmente la dose a una dose di mantenimento inferiore; in casi particolarmente favorevoli è possibile interrompere il trattamento. La disponibilità della compressa sublinguale in dosi da 2 mg/0,5 mg e 8 mg/2 mg consente una titolazione della dose verso il basso. Per i pazienti che richiedono una dose inferiore di buprenorfina, è possibile utilizzare buprenorfina 0,4 mg compressa sublinguale. È opportuno monitorare i pazienti dopo la sospensione sotto controllo medico, a causa della possibilità di ricadute.

Passaggio tra buprenorfina e buprenorfina/naloxone
Se usati per via sublinguale, buprenorfina/naloxone e buprenorfina hanno effetti clinici simili e sono intercambiabili; tuttavia, prima di effettuare il passaggio tra buprenorfina/naloxone e buprenorfina, il medico prescrittore e il paziente devono concordare la modifica e il paziente deve essere monitorato nel caso in cui si renda necessario un riaggiustamento della dose.

Passaggio tra compressa sublinguale e film (ove pertinente)
I pazienti che effettuano il passaggio tra Suboxone compresse sublinguali e Suboxone film devono iniziare con la stessa dose del medicinale somministrato in precedenza. Tuttavia, il passaggio tra i medicinali può richiedere aggiustamenti della dose. A causa della biodisponibilità relativa potenzialmente maggiore di Suboxone film rispetto a Suboxone compresse sublinguali, i pazienti che passano dalle compresse sublinguali al film devono essere monitorati per rilevare un eventuale sovradosaggio. Coloro che passano dal film alle compresse sublinguali devono essere monitorati per rilevare un'eventuale astinenza o altre indicazioni di sottodosaggio. Negli studi clinici, è stato dimostrato che la farmacocinetica di Suboxone film non è costantemente simile ai rispettivi dosaggi di Suboxone compresse sublinguali, o alle associazioni (vedere paragrafo 5.2). In caso di passaggio tra Suboxone film e Suboxone compresse sublinguali, il paziente deve essere monitorato nel caso in cui si renda necessario un riaggiustamento della dose. Non è consigliato associare formulazioni diverse o alternare tra formulazioni in film e compressa sublinguale.

Popolazioni speciali

Anziani
La sicurezza e l'efficacia di buprenorfina/naloxone nei pazienti anziani di età superiore ai 65 anni non sono state stabilite. Non è possibile fare raccomandazioni sulla posologia.

Compromissione epatica
Dal momento che la farmacocinetica di buprenorfina/naloxone può essere alterata nei pazienti con compromissione epatica, si raccomandano dosi iniziali inferiori e un'accurata titolazione della dose nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata. L'uso di buprenorfina/naloxone è controindicato nei pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

Compromissione renale
Non è necessario modificare la dose di buprenorfina/naloxone in pazienti con compromissione renale. Si raccomanda cautela nella somministrazione del medicinale a pazienti con compromissione renale severa (clearance della creatinina < 30 mL/min) (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di buprenorfina/naloxone nei bambini di età inferiore ai 15 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

I medici devono avvertire i pazienti che la somministrazione sublinguale rappresenta l'unica via di somministrazione efficace e sicura per questo medicinale (vedere paragrafo 4.4). La compressa deve essere posta sotto la lingua fino a completa dissoluzione. I pazienti non devono ingerire o consumare cibi o bevande fino alla completa dissoluzione della compressa.

La dose può essere costituita da più compresse di Suboxone di diverso dosaggio, che possono essere assunte contemporaneamente o in due porzioni separate; la seconda porzione deve essere assunta immediatamente dopo la dissoluzione della prima.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
Severa insufficienza respiratoria
Severa compromissione epatica
Alcolismo acuto o *delirium tremens*
Somministrazione concomitante di antagonisti degli oppioidi (naltrexone, nalmefene) per il trattamento della dipendenza da alcol o da oppioidi.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Uso improprio, abuso e diversione
Così come accade per altri oppioidi, legali o illeciti, la buprenorfina può essere oggetto di uso improprio o di abuso. Alcuni dei rischi di uso improprio e abuso includono overdose, diffusione di infezioni virali di origine ematogena o infezioni locali e sistemiche, depressione respiratoria e danni epatici. L'uso improprio di buprenorfina da parte di qualcuno che non sia il paziente indicato pone il rischio aggiuntivo di nuovi soggetti con dipendenza da sostanze che usano la buprenorfina come sostanza d'abuso principale; ciò potrebbe verificarsi se il medicinale viene distribuito per uso illecito direttamente dal paziente a cui il farmaco è destinato, oppure se il medicinale non viene salvaguardato dal furto.

Il trattamento subottimale con buprenorfina/naloxone può provocare l'uso improprio da parte del paziente, portando a sovradosaggio o all'abbandono del trattamento. Un paziente che riceve una dose insufficiente di buprenorfina/naloxone può continuare a rispondere ai sintomi di astinenza non controllati ricorrendo ad automedicazione con oppioidi, alcol o altri sedativi ipnotici come le benzodiazepine.

Per ridurre al minimo il rischio di uso improprio, abuso e diversione, si devono adottare precauzioni appropriate nel prescrivere e distribuire la buprenorfina, ad esempio evitare di prescrivere più rinnovi in una fase precoce del trattamento ed eseguire visite di follow-up con un monitoraggio clinico adeguato alle esigenze del paziente.

L'associazione di buprenorfina e naloxone in Suboxone mira a scoraggiare l'uso improprio e l'abuso di buprenorfina. Si ritiene che l'uso improprio endovenoso o intranasale di Suboxone sia meno probabile rispetto alla sola buprenorfina, dal momento che il naloxone contenuto in questo medicinale può causare la precipitazione dell'astinenza in individui dipendenti da eroina, metadone o altri agonisti degli oppioidi.

Disturbi respiratori legati al sonno
Gli oppioidi possono causare disturbi respiratori legati al sonno, incluse l'apnea centrale del sonno (CSA) e l'ipossiemia correlata al sonno. L'uso di oppioidi aumenta il rischio di CSA in modo dose-dipendente. Nei pazienti che presentano CSA, prendere in considerazione la riduzione del dosaggio totale di oppioidi.

Depressione respiratoria
Sono stati riportati alcuni casi di decesso dovuto a depressione respiratoria, in particolare quando buprenorfina è stata utilizzata in associazione con benzodiazepine (vedere paragrafo 4.5) oppure quando buprenorfina non è stata utilizzata secondo quanto riportato nel riassunto delle caratteristiche del prodotto. Sono stati segnalati casi di decesso anche in associazione alla somministrazione concomitante di buprenorfina e altri depressori come alcol o altri oppioidi. La somministrazione di buprenorfina ad alcuni individui non dipendenti da oppioidi, che non tollerano gli effetti degli oppioidi, può causare depressione respiratoria potenzialmente fatale.

Questo medicinale deve essere utilizzato con cautela in pazienti affetti da asma o insufficienza respiratoria (ad es. Malattia polmonare ostruttiva cronica, cor polmonare, riserva respiratoria ridotta, ipossia, ipercapnia, depressione respiratoria preesistente o cifoscoliosi (deviazione della colonna vertebrale che può portare ad una potenziale dispnea)).

Buprenorfina/naloxone può causare depressione respiratoria severa, potenzialmente fatale, in bambini e in persone non dipendenti in caso di ingestione accidentale o intenzionale. Si devono avvisare i pazienti di conservare il blister in sicurezza, di non aprirlo mai in anticipo, di tenerlo fuori dalla portata dei bambini e di altri familiari e di non assumere questo medicinale in presenza di bambini. In caso di ingestione accidentale o sospetta chiamare immediatamente il pronto soccorso.

Depressione del sistema nervoso centrale
Buprenorfina/naloxone può causare sonnolenza, in particolare in caso di assunzione concomitante di alcol o altri depressori del sistema nervoso centrale (SNC) (come benzodiazepine, tranquillanti, sedativi o ipnotici; vedere paragrafi 4.5 e 4.7).

Rischio derivante dall'uso concomitante di medicinali sedativi quali benzodiazepine o farmaci correlati
L'uso concomitante di buprenorfina/naloxone e medicinali sedativi, quali benzodiazepine o farmaci correlati, può provocare sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di tali rischi, la prescrizione concomitante di questi medicinali sedativi deve essere riservata a pazienti per i quali non sono possibili opzioni di trattamento alternative. Qualora si decida di prescrivere buprenorfina/naloxone in concomitanza con medicinali sedativi, si deve utilizzare la dose efficace più bassa dei sedativi, e la durata del trattamento deve essere la più breve possibile. I pazienti devono essere osservati attentamente per rilevare segni e sintomi di depressione respiratoria e sedazione. A tale riguardo, si raccomanda fortemente di informare i pazienti e chi si prende cura di loro di prestare attenzione a questi sintomi (vedere paragrafo 4.5).

Sindrome da serotonina
La somministrazione concomitante di Suboxone e di altri agenti serotoninergici, come gli inibitori delle monoaminossidasi (anti-MAO), gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), gli inibitori della ricaptazione della serotonina-noradrenalina (SNRI) o gli antidepressivi triciclici può provocare la sindrome serotononergica, un'affezione potenzialmente rischiosa per la vita (vedere paragrafo 4.5).
Nel caso in cui sia clinicamente giustificato un trattamento concomitante con altri agenti serotoninergici, si consiglia un'attenta osservazione del paziente, in particolare all'inizio del trattamento e agli incrementi di dose.
I sintomi della sindrome serotoninergica possono comprendere alterazioni dello stato mentale, instabilità autonomica, anomalie neuromuscolari e/o sintomi gastrointestinali.
Se si sospetta la sindrome serotoninergica, è necessario considerare una riduzione della dose o una sospensione della terapia, a seconda della severità dei sintomi.

Dipendenza
La buprenorfina è un agonista parziale che si lega ai recettori μ (mu)-oppioidi e la somministrazione cronica produce dipendenza del tipo oppioide. Gli studi sugli animali, nonché l'esperienza clinica, hanno dimostrato che buprenorfina può produrre dipendenza, ma a un livello inferiore rispetto a un agonista completo, ad es. la morfina.

Non è raccomandata la brusca interruzione del trattamento, dal momento che potrebbe causare una sindrome da astinenza la cui insorgenza potrebbe essere ritardata.

Epatite ed eventi epatici
Sono stati riportati casi di danno epatico acuto in soggetti dipendenti da oppioidi, sia nelle sperimentazioni cliniche sia nelle segnalazioni post-marketing delle reazioni avverse. Lo spettro delle anomalie varia dall'aumento transitorio asintomatico delle transaminasi epatiche a casi di insufficienza epatica, necrosi epatica, sindrome epatorenale, encefalopatia epatica e decesso. In molti casi la

presenza di preesistente danno mitocondriale (malattia genetica, anomalie degli enzimi epatici, infezione da virus dell'epatite B o dell'epatite C, abuso di alcol, anoressia, uso concomitante di un altro medicinale potenzialmente epatotossico) e l'uso continuo di sostanze d'abuso per via iniettiva possono avere un ruolo causale o aggiuntivo. Questi fattori sottostanti devono essere considerati prima di prescrivere buprenorfina/naloxone e durante il trattamento. Laddove si sospetti un evento epatico, è necessario condurre un'ulteriore valutazione biologica ed eziologica. In base ai risultati, il medicinale può essere sospeso con cautela, al fine di prevenire i sintomi di astinenza e il nuovo ricorso all'uso di sostanze illecite. Qualora si decida di continuare il trattamento, è necessario monitorare attentamente la funzionalità epatica.

Precipitazione della sindrome di astinenza da oppioidi
Nell'iniziare il trattamento con buprenorfina/naloxone, il medico deve essere consapevole del profilo di agonista parziale di buprenorfina e come questa possa precipitare i sintomi di astinenza nei pazienti dipendenti da oppioidi, in modo particolare nel caso in cui la somministrazione avvenga a meno di 6 ore dall'assunzione dell'ultima dose di eroina o altro oppioide a breve durata d'azione, oppure nel caso in cui la somministrazione avvenga a meno di 24 ore dall'assunzione dell'ultima dose di metadone. Poiché sono stati segnalati sintomi di astinenza, è necessario monitorare chiaramente i pazienti durante il periodo di passaggio da buprenorfina o metadone a buprenorfina/naloxone. Al fine di evitare la precipitazione dei sintomi di astinenza, l'induzione con buprenorfina/naloxone deve essere intrapresa in presenza di sintomi oggettivi di astinenza (vedere paragrafo 4.2).

I sintomi di astinenza possono essere associati anche a dosaggio subottimale.

Compromissione epatica
Gli effetti della compromissione epatica sulla farmacocinetica di buprenorfina e naloxone sono stati valutati in uno studio post-marketing. Poiché sia la buprenorfina sia il naloxone sono ampiamente metabolizzati nel fegato, entrambi i loro livelli plasmatici sono risultati più elevati nei pazienti con compromissione epatica moderata e severa, rispetto ai soggetti sani. I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di astinenza da oppioidi precipitata, tossicità o sovradosaggio causato da livelli aumentati di naloxone e/o di buprenorfina.

Prima di iniziare la terapia si raccomanda l'esecuzione di prove di funzionalità epatica basale e la documentazione dello stato dell'epatite virale. I pazienti positivi per epatite virale, sottoposti a trattamento concomitante con altri medicinali (vedere paragrafo 4.5) e/o affetti da disfunzione epatica presentano un maggiore rischio di danno epatico. Si raccomanda un monitoraggio regolare della funzionalità epatica (vedere paragrafo 4.4).

Buprenorfina/naloxone deve essere utilizzato con cautela in pazienti con compromissione epatica moderata (vedere paragrafi 4.3 e 5.2). In pazienti con insufficienza epatica severa l'uso di buprenorfina/naloxone è controindicato.

Compromissione renale
L'eliminazione per via renale può essere prolungata, dal momento che il 30 % della dose somministrata viene eliminato per via renale. I metaboliti della buprenorfina si accumulano nei pazienti con insufficienza renale. Si raccomanda cautela nella somministrazione a pazienti con compromissione renale severa (clearance della creatinina < 30 mL/min) (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Inibitori del CYP3A4
I medicinali che inibiscono l'enzima CYP3A4 possono produrre un aumento delle concentrazioni di buprenorfina. Può essere necessaria una riduzione della dose di buprenorfina/naloxone. Nei pazienti già trattati con inibitori del CYP3A4, la dose di buprenorfina/naloxone deve essere accuratamente titolata, dal momento che un dosaggio ridotto può essere sufficiente per questi pazienti (vedere paragrafo 4.5).

Effetti della classe di farmaci
Gli oppioidi possono indurre ipotensione ortostatica nei pazienti ambulatoriali.

Gli oppioidi possono aumentare la pressione del liquido cerebrospinale provocando crisi convulsive, pertanto devono essere usati con cautela in pazienti con trauma cranico, lesioni intracraniche, in altre condizioni in cui la pressione del liquido cerebrospinale può essere aumentata o in pazienti con anamnesi di crisi convulsive.

Gli oppioidi devono essere usati con cautela in pazienti che soffrono di ipotensione, ipertrofia della prostata o stenosi uretrale.

La miosi indotta da oppioidi, i cambiamenti del livello di coscienza o della percezione del dolore come sintomo della patologia possono interferire con la valutazione del paziente, confondere la diagnosi o nascondere il decorso clinico di patologie concomitanti.

Gli oppioidi devono essere usati con cautela in pazienti che soffrono di mixedema, ipotiroidismo o insufficienza corticosurrenale (ad es. malattia di Addison).

È stato riscontrato che gli oppioidi aumentano la pressione intracoledocale; pertanto, devono essere usati con cautela in pazienti con disfunzione del tratto biliare.

Gli oppioidi devono essere somministrati con cautela in pazienti anziani o debilitati.

In base all'esperienza con la morfina, l'uso concomitante di inibitori delle monoamino ossidasi (IMAO) può esacerbare gli effetti degli oppioidi (vedere paragrafo 4.5).

Eccipienti
Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

Popolazione pediatrica

Uso negli adolescenti (età 15-< 18)
A causa della mancanza di dati relativi agli adolescenti (età 15-< 18), i pazienti in questa fascia d'età devono essere monitorati più attentamente durante il trattamento.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Buprenorfina/naloxone non deve essere assunto con:

- Bevande alcoliche o medicinali contenenti alcol, poiché l'alcol aumenta l'effetto sedativo di buprenorfina (vedere paragrafo 4.7).

Suboxone deve essere usato con cautela se somministrato insieme a:
- Sedativi quali benzodiazepine o farmaci correlati
  L'uso concomitante di oppioidi con medicinali sedativi, quali benzodiazepine o farmaci correlati, aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte a causa di un effetto depressivo additivo sul SNC. La dose e la durata dell'uso concomitante dei medicinali sedativi devono essere limitate (vedere paragrafo 4.4). I pazienti devono essere avvisati dell'estremo pericolo legato all'autosomministrazione di benzodiazepine non prescritte durante l'assunzione di questo prodotto e sarà inoltre opportuno rammentare che l'uso di benzodiazepine in concomitanza con questo prodotto dovrà avvenire unicamente in base alle indicazioni del proprio medico (vedere paragrafo 4.4).

- Altri depressori del sistema nervoso centrale, altri derivati oppioidi (ad es. metadone, analgesici e antitussivi), alcuni antidepressivi, sedativi antagonisti dei recettori H1, barbiturici, ansiolitici diversi dalle benzodiazepine, neurolettici, clonidina e sostanze correlate: queste combinazioni

aumentano la depressione del sistema nervoso centrale. Il ridotto livello di vigilanza può rendere pericoloso la guida di veicoli e l'uso di macchinari.

- Inoltre, può essere difficile raggiungere un'adeguata analgesia quando viene somministrato un agonista completo degli oppioidi in pazienti trattati con buprenorfina/naloxone. Pertanto, con un agonista completo degli oppioidi esiste il possibile rischio di sovradosaggio, soprattutto quando si tenta di contrastare gli effetti dell'agonista parziale buprenorfina o quando i livelli plasmatici di buprenorfina stanno diminuendo.

- Medicinali serotoninergici, come gli inibitori delle monoaminossidasi (anti-MAO), gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), gli inibitori della ricaptazione della serotonina-noradrenalina (SNRI) o gli antidepressivi triciclici in quanto aumenta il rischio di sindrome serotoninergica, un'affezione potenzialmente rischiosa per la vita (vedere paragrafo 4.4).

- Naltrexone e nalmefene sono antagonisti degli oppioidi in grado di bloccare gli effetti farmacologici della buprenorfina. La somministrazione concomitante durante il trattamento con buprenorfina/naloxone è controindicata, a causa dell'interazione potenzialmente pericolosa che può scatenare l'improvvisa comparsa di sintomi intensi e prolungati di astinenza da oppioidi (vedere paragrafo 4.3).

- Inibitori del CYP3A4: uno studio di interazione di buprenorfina con ketoconazolo (un potente inibitore del CYP3A4) ha evidenziato un aumento della C_{max} e dell'AUC (area sotto la curva) di buprenorfina (rispettivamente 50% e 70%) e, in misura inferiore, di norbuprenorfina. I pazienti trattati con Suboxone devono essere attentamente monitorati e potrebbero necessitare di una riduzione del dosaggio in caso di associazione con potenti inibitori del CYP3A4 (ad es. inibitori delle proteasi quali ritonavir, nelfinavir o indinavir o antifungini azolici come ketoconazolo o itraconazolo, antibiotici macrolidi).

- Induttori del CYP3A4: l'uso concomitante di induttori del CYP3A4 e buprenorfina può ridurre le concentrazioni plasmatiche di buprenorfina, determinando potenzialmente un trattamento subottimale della dipendenza da oppioidi con buprenorfina. Si raccomanda di monitorare con attenzione i pazienti in trattamento con buprenorfina/naloxone in caso di somministrazione concomitante di tali induttori (ad es. fenobarbital, carbamazepina, fenitoina, rifampicina). Può essere necessario aggiustare il dosaggio di buprenorfina o dell'induttore del CYP3A4 di conseguenza.

- In base all'esperienza con la morfina, l'uso concomitante di inibitori delle monoaminossidasi (IMAO) può esacerbare gli effetti degli oppioidi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di buprenorfina/naloxone in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il potenziale rischio per gli esseri umani non è noto.

Verso il termine della gravidanza buprenorfina può indurre depressione respiratoria nel neonato, anche dopo un breve periodo di somministrazione. La somministrazione a lungo termine di buprenorfina durante gli ultimi tre mesi di gravidanza può determinare sindrome di astinenza nel neonato (ad es. ipertonia, tremore neonatale, agitazione neonatale, mioclono o convulsioni). La sindrome in genere è ritardata per diverse ore e fino a vari giorni dopo la nascita.

A causa della lunga emivita della buprenorfina, si deve considerare un monitoraggio neonatale per diversi giorni al termine della gravidanza, per prevenire il rischio di depressione respiratoria o sindrome di astinenza nei neonati.

Inoltre, il medico deve valutare l'uso di buprenorfina/naloxone durante la gravidanza. Buprenorfina/naloxone deve essere usato durante la gravidanza solo se i possibili benefici superano i potenziali rischi per il feto.

Allattamento
Non è noto se naloxone sia escreto nel latte materno. Buprenorfina e i suoi metaboliti sono escreti nel latte materno. Nei ratti, è stato rilevato che buprenorfina inibisce l'allattamento. Si raccomanda pertanto di interrompere l'allattamento durante il trattamento con Suboxone.

Fertilità
Gli studi sugli animali hanno mostrato una riduzione della fertilità femminile ad alte dosi (esposizione sistemica > 2,4 volte l'esposizione umana alla dose massima raccomandata di 24 mg di buprenorfina, in base all'AUC, vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Buprenorfina/naloxone altera in modo lieve o moderato la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari quando somministrato a pazienti dipendenti da oppioidi. Questo medicinale può causare sonnolenza, capogiro, o pensiero confuso, soprattutto durante l'induzione del trattamento e l'adattamento del dosaggio. Se assunto insieme ad alcol o depressori del sistema nervoso centrale, è probabile che l'effetto sia più marcato (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

I pazienti devono essere avvisati di prestare attenzione durante la guida di veicoli o l'uso di macchinari pericolosi, nel caso in cui buprenorfina/naloxone pregiudichi la capacità di intraprendere tali attività.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza
Le reazioni avverse correlate al trattamento riportate più frequentemente durante gli studi clinici registrativi sono state stipsi e sintomi comunemente associati all'astinenza da sostanze (ad es. insonnia, cefalea, nausea, iperidrosi e dolore). Alcune segnalazioni di crisi convulsive, vomito, diarrea e livelli elevati nelle prove di funzionalità epatica, sono state considerate gravi.

Elenco tabulato delle reazioni avverse

La Tabella 1 riassume le reazioni avverse segnalate nelle sperimentazioni cliniche cardine, nelle quali 342 pazienti su 472 (72,5%) hanno riferito reazioni avverse, e le reazioni avverse segnalate durante la vigilanza post-marketing.

La frequenza dei possibili effetti indesiderati elencati di seguito viene definita usando la seguente convenzione:
Molto comune (≥1/10), comune (≥1/100, <1/10), non comune (≥1/1.000, <1/100), non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1: Reazioni avverse correlate al trattamento segnalate nelle sperimentazioni cliniche e durante la vigilanza post-marketing su buprenorfina/naloxone

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Non nota
Infezioni ed infestazioni		Influenza Infezione Faringite Rinite	Infezione delle vie urinarie Infezione della vagina	
Patologie del sistema emolinfopoietico			Anemia Leucocitosi Leucopenia	

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Non nota
			Linfoadenopatia Trombocitopenia	
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità	Shock anafilattico
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Appetito ridotto Iperglicemia Iperlipidemia Ipoglicemia	
Disturbi psichiatrici	Insonnia	Ansia Depressione Riduzione della libido Nervosismo Pensiero anormale	Sogni anormali Agitazione Apatia Depersonalizzazione Dipendenza da sostanze d'abuso Umore euforico Ostilità	Allucinazioni
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Emicrania Capogiro Ipertonia Parestesia Sonnolenza	Amnesia Ipercinesia Crisi convulsiva Disturbo dell'eloquio Tremore	Encefalopatia epatica Sincope
Patologie dell'occhio		Ambliopia Affezione lacrimale	Congiuntivite Miosi	
Patologie dell'orecchio e del labirinto				Vertigini
Patologie cardiache			Angina pectoris Bradicardia Infarto del miocardio Palpitazioni Tachicardia	
Patologie vascolari		Ipertensione Vasodilatazione	Ipotensione	Ipotensione ortostatica
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Tosse	Asma Dispnea Sbadiglio	Broncospasmo Depressione respiratoria
Patologie gastrointestinali	Stipsi Nausea	Dolore addominale Diarrea Dispepsia Flatulenza Vomito	Ulcerazione della bocca Alterazione del colore della lingua	
Patologie epatobiliari				Epatite Epatite acuta Ittero Necrosi epatica Sindrome epatorenale

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Non nota
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Iperidrosi	Prurito Eruzione cutanea Orticaria	Acne Alopecia Dermatite esfoliativa Cute secca Massa cutanea	Angioedema
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Dolore dorsale Artralgia Spasmi muscolari Mialgia	Artrite	
Patologie renali e urinarie		Alterazione dell'urina	Albuminuria Disuria Ematuria Nefrolitiasi Ritenzione di urina	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Disfunzione erettile	Amenorrea Disturbo dell'eiaculazione Menorragia Metrorragia	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Sindrome di astinenza da sostanza d'abuso	Astenia Dolore toracico Brividi Piressia Malessere Dolore Edema periferico	Ipotermia	Sindrome da astinenza da sostanza d'abuso neonatale
Esami diagnostici		Prova di funzionalità epatica anormale Peso diminuito	Creatinina ematica aumentata	Transaminasi aumentate
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura		Lesione	Colpo di calore	

Descrizione di reazioni avverse selezionate
In caso di uso improprio per via endovenosa, alcune reazioni avverse sono attribuite all'uso improprio piuttosto che al medicinale e comprendono reazioni locali, talvolta settiche (ascesso, cellulite), e sono state segnalate epatite acuta potenzialmente severa e altre infezioni, come polmonite ed endocardite (vedere paragrafo 4.4).

Nei pazienti che presentano una spiccata dipendenza da sostanze d'abuso, l'iniziale somministrazione di buprenorfina può produrre una sindrome di astinenza da sostanze simile a quella associata al naloxone (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi
La depressione respiratoria conseguente a una depressione del sistema nervoso centrale è il principale sintomo che richiede un intervento in caso di sovradosaggio, in quanto può evolvere fino all'arresto respiratorio e al decesso. I segni di sovradosaggio possono includere anche sonnolenza, ambliopia, miosi, ipotensione, nausea, vomito e/o disturbi dell'eloquio.

Trattamento
Devono essere adottate misure generali di supporto, incluso un accurato monitoraggio delle condizioni respiratorie e cardiache del paziente. È necessario istituire un trattamento sintomatico della depressione respiratoria e adottare le misure di terapia intensiva standard. Devono essere garantite la pervietà delle vie aeree e la ventilazione assistita o controllata. Il paziente deve essere trasferito in un ambiente dotato di una struttura di rianimazione completa.

Se il paziente vomita, occorre prestare attenzione per impedire l'aspirazione del vomito.

Si raccomanda l'uso di un antagonista degli oppioidi (ad es. naloxone), nonostante il modesto effetto che potrebbe avere nel contrastare i sintomi respiratori di buprenorfina rispetto a quello esercitato nei confronti di agonisti completi degli oppioidi.

Se si usa naloxone, la lunga durata d'azione di buprenorfina deve essere presa in considerazione nel determinare la durata del trattamento e della sorveglianza medica necessaria per contrastare gli effetti di un sovradosaggio. Il naloxone può essere eliminato più rapidamente della buprenorfina, consentendo la ricomparsa dei sintomi da sovradosaggio di buprenorfina precedentemente controllati, pertanto può essere necessaria un'infusione continua. Se non è possibile eseguire l'infusione, possono essere necessarie somministrazioni ripetute di naloxone. La velocità delle infusioni endovenose continue deve essere titolata in base alla risposta del paziente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri farmaci del sistema nervoso centrale, farmaci utilizzati nei disturbi da dipendenza, codice ATC: N07BC51.

Meccanismo d'azione
La buprenorfina è un agonista parziale/antagonista degli oppioidi che si lega ai recettori oppioidi μ e κ (kappa) del cervello. La sua attività nel trattamento di mantenimento con oppioidi è attribuita alle sue proprietà di lenta dissociazione dai recettori μ-oppioidi che potrebbero, a lungo termine, ridurre il ricorso all'uso di sostanze nei pazienti dipendenti.

Effetti tetto degli agonisti degli oppioidi sono stati osservati nel corso di studi clinici di farmacologia in soggetti con dipendenza da oppioidi.

Il naloxone è un antagonista dei recettori μ-oppioidi. Se somministrato per via orale o sublinguale nelle dosi consuete a pazienti in astinenza da oppioidi, naloxone manifesta un effetto farmacologico scarso o nullo, a causa del suo quasi totale metabolismo di primo passaggio. Tuttavia, se somministrato per via endovenosa a persone dipendenti da oppioidi, la presenza di naloxone in Suboxone produce marcati effetti oppioidi antagonisti e astinenza da oppioidi, scoraggiandone così l'abuso per via endovenosa.

Efficacia e sicurezza clinica
I dati di efficacia e di sicurezza per buprenorfina/naloxone derivano principalmente da una sperimentazione clinica della durata di un anno, che comprendeva un confronto randomizzato, in doppio cieco, di 4 settimane, tra buprenorfina/naloxone, buprenorfina e placebo seguito da uno studio

di sicurezza di 48 settimane di buprenorfina/naloxone. In questa sperimentazione, 326 soggetti con dipendenza da eroina sono stati randomizzati a buprenorfina/naloxone 16 mg al giorno, buprenorfina 16 mg al giorno o placebo. Per i soggetti randomizzati a uno dei trattamenti attivi, la somministrazione iniziava con 8 mg di buprenorfina il Giorno 1, seguiti da 16 mg (due dosi da 8 mg) di buprenorfina il Giorno 2. Il Giorno 3, i soggetti randomizzati alla somministrazione di buprenorfina/naloxone sono passati alla compressa contenente l'associazione. I soggetti sono stati sottoposti a osservazione quotidiana in clinica (dal lunedì al venerdì) per le valutazioni relative a dosaggio ed efficacia. Venivano fornite dosi da portare a casa per i fine settimana. L'obiettivo primario dello studio consisteva nel valutare individualmente l'efficacia di buprenorfina e di buprenorfina/naloxone rispetto al placebo. La percentuale di campioni di urina trisettimanali risultati negativi per gli oppioidi non oggetto dello studio era statisticamente superiore sia per buprenorfina/naloxone rispetto al placebo ($p < 0,0001$) sia per buprenorfina rispetto al placebo ($p < 0,0001$).

In uno studio in doppio cieco, a gruppi paralleli, con doppio placebo, che confrontava una soluzione etanolica di buprenorfina rispetto a un controllo attivo con un agonista completo, 162 soggetti sono stati randomizzati alla somministrazione della soluzione etanolica sublinguale di buprenorfina pari a 8 mg/die (una dose approssimativamente paragonabile a una dose da 12 mg/die di buprenorfina/naloxone), oppure a due dosi relativamente basse di controllo attivo, una delle quali sufficientemente bassa da servire come alternativa al placebo, in una fase di induzione della durata da 3 a 10 giorni, una fase di mantenimento di 16 settimane e una fase di disintossicazione di 7 settimane. Entro il Giorno 3, la buprenorfina è stata titolata alla dose di mantenimento; mentre le dosi di controllo attivo sono state titolate in modo più graduale. In base alla ritenzione in trattamento e alla percentuale di campioni di urina trisettimanali negativi per gli oppioidi non oggetto dello studio, la buprenorfina si è rivelata più efficace rispetto al basso dosaggio del controllo nel mantenere in trattamento i soggetti dipendenti da eroina e nel ridurre il consumo di oppioidi da parte di tali soggetti durante il trattamento. L'efficacia di buprenorfina 8 mg al giorno era simile a quella della dose moderata di controllo attivo, ma l'equivalenza non è stata dimostrata.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Buprenorfina

Assorbimento
La buprenorfina, quando assunta per via orale, va incontro a metabolismo di primo passaggio con N-dealchilazione e glucuroconiugazione nell'intestino tenue e nel fegato. L'uso di questo medicinale per via orale è quindi inappropriato.

Le concentrazioni plasmatiche di picco si raggiungono 90 minuti dopo la somministrazione sublinguale. I livelli plasmatici di buprenorfina sono risultati aumentati con l'incremento della dose sublinguale di buprenorfina/naloxone. Sia la C_{max} sia l'AUC di buprenorfina sono aumentate con l'incremento della dose (nell'intervallo di 4-16 mg), anche se l'aumento è stato meno che proporzionale alla dose.

Tabella 2. Parametri farmacocinetici medi di buprenorfina

Parametro farmacocinetico	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} ore ng/mL	12,52 (35)	20,22 (43)	34,89 (33)

Tabella 3. Variazioni dei parametri farmacocinetici per Suboxone film somministrato per via sublinguale o somministrazione buccale, in confronto a Suboxone compressa sublinguale

Dosaggio	Parametro PK	**Aumento di buprenorfina**			Parametro PK	**Aumento di naloxone**		
		Film sublinguale rispetto a compressa sublinguale	Film buccale rispetto a compressa sublinguale	Film buccale rispetto a film sublinguale		Film sublingual e rispetto a compressa sublingual e	Film buccale rispetto a compress a sublingu ale	Film buccale rispetto a film subling uale
1 × 2 mg /0,5 mg	C_{max}	22%	25%	-	C_{max}	-	-	-
	$AUC_{0\text{-last}}$	-	19%	-	$AUC_{0\text{-last}}$	-	-	-
2 × 2 mg /0,5 mg	C_{max}	-	21%	21%	C_{max}	-	17%	21%
	$AUC_{0\text{-last}}$	-	23%	16%	$AUC_{0\text{-last}}$	-	22%	24%
1 × 8 mg /2 mg	C_{max}	28%	34%	-	C_{max}	41%	54%	-
	$AUC_{0\text{-last}}$	20%	25%	-	$AUC_{0\text{-last}}$	30%	43%	-
1 × 12 mg/3 mg	C_{max}	37%	47%	-	C_{max}	57%	72%	9%
	$AUC_{0\text{-last}}$	21%	29%	-	$AUC_{0\text{-last}}$	45%	57%	-
1 × 8 mg /2 mg più 2 × 2 mg /0,5 mg	C_{max}	-	27%	13%	C_{max}	17%	38%	19%
	$AUC_{0\text{-last}}$	-	23%	-	$AUC_{0\text{-last}}$	-	30%	19%

Nota 1. "–" rappresenta assenza di variazione quando gli intervalli di confidenza al 90% per i rapporti delle medie geometriche dei valori di C_{max} e $AUC_{0\text{-last}}$ rientrano nel limite compreso tra l'80% e il 125%.
Nota 2. Non sono disponibili dati per il film con dosaggio da 4 mg/1 mg; dal punto di vista della composizione, è proporzionale al film con dosaggio da 2 mg/0,5 mg e ha le stesse dimensioni di 2 film dal dosaggio di 2 mg/0,5 mg.

Distribuzione
L'assorbimento di buprenorfina è seguito da una rapida fase di distribuzione (emivita di distribuzione compresa tra 2 e 5 ore).

La buprenorfina è altamente lipofila, il che determina un rapido passaggio della barriera ematoencefalica.
La buprenorfina si lega per circa il 96% alle proteine, principalmente alle alfa e beta globuline.

Biotrasformazione
La buprenorfina è metabolizzata principalmente per N-dealchilazione da parte del CYP3A4 nei microsomi epatici. La molecola progenitrice e il metabolita dealchilato principale, la norbuprenorfina, subiscono una successiva glucuronazione. La norbuprenorfina si lega ai recettori oppioidi *in vitro*; tuttavia, non è noto se norbuprenorfina contribuisca all'effetto complessivo di buprenorfina/naloxone.

Eliminazione
L'eliminazione della buprenorfina è bi- o tri-esponenziale e ha un'emivita media di eliminazione dal plasma è di 32 ore.
La buprenorfina viene eliminata nelle feci (~70%) per escrezione biliare dei metaboliti glucuronati, mentre il resto (~30%) viene eliminato nelle urine.

Linearità/Non linearità
La C_{max} e l'AUC della buprenorfina aumentano in modo lineare con l'incremento della dose (nell'intervallo compreso tra 4 e 16 mg), anche se l'aumento non è stato direttamente proporzionale alla dose.

Naloxone

Assorbimento e distribuzione
Dopo somministrazione sublinguale di buprenorfina/naloxone, le concentrazioni plasmatiche di naloxone sono basse e diminuiscono rapidamente. Le concentrazioni plasmatiche medie di picco di naloxone erano troppo basse per valutare la proporzionalità alla dose.
Non è stato riscontrato un effetto del naloxone sulla farmacocinetica della buprenorfina e sia le compresse sublinguali di buprenorfina sia il film sublinguale di buprenorfina/naloxone producono concentrazioni plasmatiche di buprenorfina simili.

Distribuzione
Il naloxone si lega per circa il 45% alle proteine, principalmente all'albumina.

Biotrasformazione
Il naloxone è metabolizzato nel fegato, principalmente per coniugazione con acido glucuronico e viene escreto nelle urine.
Il naloxone subisce glucuronazione diretta a naloxone 3-glucuronide, oltre a N-dealchilazione e riduzione del gruppo 6-oxo.

Eliminazione
Il naloxone viene escreto nelle urine, con un'emivita media di eliminazione dal plasma compresa tra 0,9 e 9 ore.

Popolazioni speciali

Anziani
Non sono disponibili dati farmacocinetici in pazienti anziani.

Compromissione renale
L'eliminazione per via renale riveste un ruolo relativamente modesto (~30 %) nella clearance complessiva di buprenorfina/naloxone. Non è necessaria una modifica della dose in base alla funzionalità renale, si raccomanda tuttavia cautela in caso di somministrazione a soggetti con compromissione renale seria (vedere paragrafo 4.3).

Compromissione epatica
L'effetto della compromissione epatica sulla farmacocinetica della buprenorfina e del naloxone è stato valutato in uno studio post-marketing.

La Tabella 4 riassume i risultati di una sperimentazione clinica in cui l'esposizione a buprenorfina e naloxone è stata determinata dopo somministrazione di una compressa sublinguale da 2,0/0,5 mg di buprenorfina/naloxone in soggetti sani e in soggetti con vari gradi di compromissione epatica.

Tabella 4. Effetto della compromissione epatica sui parametri farmacocinetici di buprenorfina e naloxone dopo somministrazione di Suboxone (variazione rispetto ai soggetti sani)

Parametro PK	**Compromissione epatica lieve (Child-Pugh Classe A) (n = 9)**	**Compromissione epatica moderata (Child-Pugh Classe B) (n = 8)**	**Compromissione epatica severa (Child-Pugh Classe C) (n = 8)**
Buprenorfina			
C_{max}	Aumento di 1,2 volte	Aumento di 1,1 volte	Aumento di 1,7 volte
AUC_{last}	Simile al controllo	Aumento di 1,6 volte	Aumento di 2,8 volte
Naloxone			
C_{max}	Simile al controllo	Aumento di 2,7 volte	Aumento di 11,3 volte
AUC_{last}	Riduzione di 0,2 volte	Aumento di 3,2 volte	Aumento di 14,0 volte

Nel complesso, l'esposizione plasmatica di buprenorfina è aumentata di circa 3 volte nei pazienti con compromissione epatica severa, mentre l'esposizione plasmatica di naloxone è aumentata di 14 volte nei pazienti con compromissione epatica severa.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

L'associazione di buprenorfina e naloxone è stata esaminata in studi di tossicità acuta e a dosi ripetute (fino a 90 giorni nei ratti) condotti negli animali. Non è stato osservato un aumento sinergico della tossicità. Gli effetti indesiderati erano basati sull'attività farmacologica nota delle sostanze agoniste e/o antagoniste degli oppioidi.

L'associazione (4:1) di buprenorfina cloridrato e naloxone cloridrato non si è dimostrata mutagena nel test di mutazione batterica (test di Ames) e non si è rivelata clastogena in un'analisi citogenetica *in vitro* su linfociti umani o nel test del micronucleo del ratto per via endovenosa.

Studi sulla riproduzione con somministrazione orale di buprenorfina:naloxone (rapporto 1:1) hanno evidenziato embrioletalità nei ratti in presenza di tossicità materna a tutte le dosi. La dose più bassa studiata ha rappresentato multipli di esposizione pari a 1 volta per buprenorfina e a 5 volte per naloxone, alla massima dose terapeutica umana calcolata sulla base di mg/m^2. Nei conigli non è stata osservata tossicità dello sviluppo a dosi tossiche per la madre. Inoltre, non è stata osservata teratogenicità in ratti e conigli. Non sono stati condotti studi peri-postnatali con buprenorfina/naloxone; tuttavia, la somministrazione orale materna di buprenorfina a dosi elevate durante la gestazione e l'allattamento ha determinato parto difficoltoso (possibile conseguenza dell'effetto sedativo di buprenorfina), elevata mortalità neonatale e lieve ritardo nello sviluppo di alcune funzioni neurologiche (riflesso di raddrizzamento su una superficie e di trasalimento) in ratti neonati.

Nei ratti, la somministrazione nella dieta di buprenorfina/naloxone a livelli di dose pari o superiori a 500 ppm ha prodotto un calo della fertilità, dimostrato da una riduzione dei tassi di concepimento femminile. Una dose nella dieta di 100 ppm (esposizione stimata pari a circa 2,4 volte per buprenorfina a una dose umana di 24 mg di buprenorfina/naloxone basata sull'AUC, i livelli plasmatici di naloxone erano inferiori al limite di rilevazione nei ratti) non ha prodotto effetti avversi sulla fertilità femminile.

Uno studio di carcinogenicità con buprenorfina/naloxone è stato condotto nei ratti a dosi di 7 mg/kg/die, 30 mg/kg/die e 120 mg/kg/die, con multipli di esposizione stimata da 3 a 75 volte, secondo una dose sublinguale giornaliera umana di 16 mg calcolata sulla base di mg/m^2. In tutti i gruppi di dosaggio sono stati osservati aumenti statisticamente significativi dell'incidenza di adenomi benigni delle cellule interstiziali testicolari (cellule di Leydig).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato
Mannitolo
Amido di mais
Povidone K 30
Acido citrico anidro
Citrato di sodio
Magnesio stearato
Acesulfame potassio
Aroma naturale di limone e lime

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

7 compresse in blister di carta/alluminio/nylon/alluminio/PVC.

28 compresse in blister di carta/alluminio/nylon/alluminio/PVC.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublino 2
D02 DK44
Irlanda

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Suboxone 2 mg/0,5 mg compresse sublinguali
EU/1/06/359/001
EU/1/06/359/002

Suboxone 8 mg/2 mg compresse sublinguali
EU/1/06/359/003
EU/1/06/359/004

Suboxone 16 mg/4 mg compresse sublinguali
EU/1/06/359/005
EU/1/06/359/006

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 26 settembre 2006
Data dell'ultimo rinnovo: 16 settembre 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

08/2021

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, http://www.ema.europa.eu/.