

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SUBOXONE 8 mg/2 mg dilaltı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Buprenorfin 8 mg (buprenorfin hidroklorür olarak)

Nalokson 2 mg (nalokson hidroklorür olarak)

Yardımcı madde:

Laktoz 168 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Dilaltı tablet

Bir yüzünde "N8" yazılı olan beyaz, altıgen şeklinde, bikonveks tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Tedavi opioid bağımlılığı tedavisinde deneyimli bir doktorun gözetimi altında yapılmalıdır.

İndüksiyondan önce alınması gereken önlemler:

Tedaviye başlamadan önce, karaciğer fonksiyon testlerinin yapılması ve viral hepatit durumunun belgelendirilmesi önerilmektedir. Viral hepatitli olan, birlikte başka ilaçlar kullanan (Bkz. 4.5 Diğer Tıbbi Ürünler ile Etkileşim) ve/veya karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalar, hızlandırılmış karaciğer harabiyeti riski altındadırlar. Karaciğer fonksiyonlarının düzenli olarak izlenmesi önerilmektedir (Bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Tedavi indüksiyonundan önce, opioid bağımlılığının tipi (örn; uzun ya da kısa etkili opioid), son opioid kullanımından itibaren geçen zaman ve opioid bağımlılığının derecesi irdelenmelidir. Yoksunluğun tetiklenmesinden kaçınmak için, SUBOXONE ya da tek başına buprenorfin tablet ile indüksiyon, objektif ve net yoksunluk bulguları var olduğunda yapılmalıdır (örneğin, valide edilmiş Klinik Opioid Yoksunluk Ölçeği'nde (COWS) hafif-orta yoksunluğa işaret eden bir değer ile kanıtlanmış).

- Eroin ya da kısa etkili opioid bağımlısı hastalarda, ilk SUBOXONE dozu, yoksunluk bulguları belirlediğinde alınmalıdır; ama bu süre, hastanın son opioid kullanımından sonraki 6 saatten daha kısa **olmamalıdır**.
- 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, yoksunluk bulguları belirlediğinde alınmalıdır, ama bu süre, hastanın son metadon kullanımından sonraki 24 saatten daha kısa **olmamalıdır**. Buprenorfin, metadona bağımlı hastalarda yoksunluk semptomlarını tetikleyebilir.

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman

<http://ebs.titck.gov.tr/Basvuru/Elmza/Kontrol> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza asli ile aynıdır.

Dokümanın doğrulama kodu : 1ZW56YnUyak1UM0Fyak1USHY3ZmxX

Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi:***Başlangıç tedavisi (indüksiyon)***

Yetişkinler ve 15 yaşından büyük ergenlerde önerilen başlangıç dozu, bir ila iki SUBOXONE 2 mg/0,5 mg dilaltı tablettir. Hastanın gereksinimleri doğrultusunda, birinci gün ek olarak bir ila iki tablet SUBOXONE 2 mg/0,5 mg daha verilebilir.

Tedavinin başlangıcı boyunca; klinik etkiye göre efektif doz titrasyonuna bir kılavuz olarak dozun uygun dilaltı yerleşiminden emin olunması ve hastanın tedaviye cevabının izlenmesi için günlük doz denetimi önerilir.

Doz ayarlaması ve idame tedavisi

Birinci gündeki indüksiyon tedavisinin ardından, sonraki birkaç gün SUBOXONE dozu hastadaki klinik etkiye göre aşamalı şekilde artırılarak stabil bir idame dozu sağlanmalıdır. Dozaj hastanın klinik ve psikolojik durumunun yeniden değerlendirilmesi doğrultusunda titre edilmeli ve artışlar 2-8 mg'lık (buprenorfin) basamaklar şeklinde yapılmalıdır. Maksimum 24 mg'lık tek günlük doz aşılmamalıdır.

Günlük uygulamadan daha seyrek doz uygulaması

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

Tedavinin tıbbi olarak sonlandırılması (Tıbbi Yoksunluk)

Yeterli bir stabilizasyon sağlandıktan sonra, eğer hasta kabul ederse, dozaj basamaklı olarak daha düşük bir idame dozuna azaltılabilir; bazı elverişli olgularda, tedaviye son verilebilir. Dilaltı tabletin 2 mg/0,5 mg ve 8 mg/2 mg'lık dozlar halinde bulunması dozun azaltılarak titre edilebilmesine olanak vermektedir. Hastalar tıbbi yoksunluğu izleyen dönemde, nüks potansiyeli nedeniyle izlenmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Karaciğer yetmezliği:**

Başlangıç tedavisinden önce karaciğer fonksiyon testleri ve viral hepatit durumunun belgelendirilmesi önerilir. Viral hepatiti olan, eşzamanlı ilaç kullanan (Bölüm 4.5.'e bakınız) ve/veya karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda bu tedavinin karaciğer hasarını hızlandırma riski vardır. Karaciğer fonksiyonlarının düzenli olarak izlenmesi tavsiye edilir (Bölüm 4.4.'e bakınız).

Suboxone'un iki etkin maddesi, buprenorfin ve nalokson, büyük ölçüde karaciğerde metabolize olur ve orta derecede ve şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalarda hem buprenorfin hem de naloksonun plazma seviyeleri daha yüksek bulunmuştur. Hastalar, nalokson ve/veya buprenorfinin artan seviyeleri sebebiyle ortaya çıkacak hızlandırılmış opioid yoksunluğu, toksisite veya aşırı doz bulgu ve belirtileri açısından izlenmelidir.

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda SUBOXONE farmakokinetiği değişebileceği için, hafif ile orta derecede karaciğer bozukluğu olan hastalarda mevcut en düşük başlangıç dozu (2mg) ve titiz bir doz titrasyonu önerilmektedir (Bölüm 5.2.'ye bakınız). Ağır karaciğer yetmezliğinde kontrendikedir (Bölüm 4.3.'e bakınız) .

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda SUBOXONE dozunun değiştirilmesi genellikle 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 güvenlilik ve etkinliği çalışılmamıştır. Veri bulunmamaktadır.

Geriatrik popülasyon:

65 yaşın üzerindeki hastalar için SUBOXONE'un güvenlilik ve etkinliği çalışılmamıştır. 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 konulmalı ve tamamen eriyinceye kadar burada tutulmalıdır. Hastalar, tablet tamamen erimeden yutmamalı ya da bir şey yiyip içmemelidir.

Uygun doz farklı dozlardaki SUBOXONE tabletler ile ayarlanır; bir seferde birden fazla tablet alınması gerekiyorsa, hepsi aynı anda ya da art arda alınabilir. Ardı ardına alınacak ise ikinci bölüm, ilk bölüm eridikten hemen sonra alınmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Buprenorfin, nalokson ya da Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlılık,
- Ağır solunum yetmezliği,
- Ağır karaciğer yetmezliği,
- Akut alkolizm ya da *delirium tremens*.
- Alkol veya opioid 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, legal veya illegal 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 harabiyeti riskidir. Buprenorfinin, hedeflenen hasta dışında başkaları tarafından yanlış kullanımı, buprenorfin kullanan yeni bağımlıların ortaya çıkma riskini doğurur ve bu risk kullanan hastanın ilacın illegal 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 doktorlar buprenorfinin reçetelenmesi ve dağıtımında zamanından önce reçete tekrarını önlemek ve hastanın gereksinimlerine uygun klinik izleme ile hasta takip vizitleri yürütmek gibi gerekli tedbirleri almalıdır.

SUBOXONE'da buprenorfinin nalokson ile kombinasyonu, buprenorfinin yanlış veya kötüye kullanımını engellemek için hazırlanmıştır. Kombinasyon tabletinde bulunan opioid reseptör antagonisti nalokson damar içi kullanıldığı takdirde, eroin, metadon ya da diğer opioid agonistlere bağımlı kişilerde yoksunluğu tetikler. Bu nedenle SUBOXONE'un intravenöz veya intranazal gibi yanlış kullanım olasılığının düşük olması beklenmektedir.

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 da bildirilmiştir. Buprenorfin opioid 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 şüphe edilmesi halinde hemen bir acil servis ünitesine başvurulmalıdır.

Merkezi sinir sistemi depresyonu:

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

Bağımlılık:

Buprenorfin mü (μ) 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 harabiyeti 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 anormalliklerinin bulunması, 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, 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 opioide bağımlı hastalarda, özellikle son eroin ya da başka kısa etkili opioid kullanımından sonra 6 saatten daha kısa bir süre içinde uygulandığında veya son metadon dozunu izleyen 24 saatten daha kısa süre içinde uygulandığında yoksunluğu hızlandırabileceğinin farkında olmalıdır (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. Buprenorfin ve nalokson, büyük ölçüde karaciğerde metabolize olduğu için tek doz uygulamadan sonra orta derecede ve şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalarda hem buprenorfin hem de naloksonun plazma seviyeleri daha yüksek bulunmuştur. Hastalar, nalokson ve buprenorfinin artan seviyeleri sebebiyle ortaya çıkacak hızlandırılmış opioid yoksunluğu, toksisite veya aşırı doz bulgu ve belirtileri açısından izlenmelidir. SUBOXONE dilaltı tabletler 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).

Ergenlerde kullanımı (15-<18 yaş):

Ergenlerde (yaş 15-<18) yeterli veri bulunmaması nedeniyle, SUBOXONE bu yaş grubunda kullanılırken yakından izlenmelidir.

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).

SUBOXONE laktoz içerir. Ender rastlanan herediter galaktoz intoleransı sorunları olan hastalar bu ilacı almamalıdır.

Opioidlerin 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.

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

Opioidlerle indüklenen miyozis, bilinç seviyesinde değişiklik veya bir hastalığın semptomu olarak ağrı algısında değişiklik; hasta değerlendirmesini engelleyebilir veya teşhisi ya da eş-zamanlı hastalığın klinik gidişatını gizleyebilir.

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 zayıf 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).

İçerdiği laktoz sebebiyle, nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorbsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

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 ilaçlar (Bölüm 4.7'e bakınız).

SUBOXONE aşağıdaki ilaçlarla birlikte verilirken dikkatle kullanılmalıdır;

Benzodiazepinler: Bu kombinasyon, merkezi sinir sistemi kökenli solunum depresyonuna bağlı ölüm ile sonuçlanabilir. Bu nedenle, dozajlar kısıtlanmalı ve kötüye kullanım riski bulunan olgularda bu kombinasyondan kaçınılmalıdır. 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).

- Diğer merkezi sinir sistemi depresanları, diğer opioid türevleri (örn. metadon, analjezikler ve antitussifler), belirli antidepresanlar, sedatif H₁-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.
- Naltrekson ve nalmeften buprenorfinin etkilerini önleyebilen bir opioid antagonisttir. Uzun ve yoğun opioid yoksunluk semptomlarının aniden başlatabilen olası, tehlikeli etkileşim nedeniyele, SUBOXONE tedavisi boyunca eş zamanlı uygulanması kontrendikedir.
- CYP3A4 inhibitörleri: Buprenorfin ve ketokonazol (potent bir CYP3A4 inhibitörü) ile yapılan bir etkileşim çalışması buprenorfin –ve daha az bir derecede norbuprenorfin C_{maks} ve EAA (eğri altı alan) değerlerinde artış (sırasıyla yaklaşık %50 ve %70) ile sonuçlanmıştır. SUBOXONE almakta olan hastalar yakından izlenmelidir ve tedavi CYP3A4 inhibitörleriyle

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman <http://ebs.titck.gov.tr/Basvuru/Elmza/Kontrol> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : 1ZW56YnUyak1UM0Fyak1USHY3ZmxX

(örn. ritonavir, nelfinavir ve indinavir gibi proteaz inhibitörleri ya da ketokonazol, ve itrakonazol 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, opioid 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'dir.

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. 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 opioid 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 etkileyeceğinden, hastalar, bu aktiviteleri konusunda uyarılmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti:

Temel niteliğindeki klinik araştırmalar sırasında SUBOXONE ile tedaviye bağlı en yaygın bildirilen advers reaksiyonlar konstipasyon ve yaygın olarak geri çekilme ile ilintili semptomlardı (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

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman <http://ebs.titck.gov.tr/Basvuru/Elmza/Kontrol> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza asli ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : 1ZW56YnUyak1UM0Fyak1USHY3ZmxX

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, palpasyon, 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

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

Gebelik, pueperiyum durumları ve perinatal hastalıkları

Yaygın: Eretil disfonksiyon

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman
<http://ebs.titck.gov.tr/Basvuru/Elmza/Kontrol> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza asli ile aynıdır.
Dokümanın doğrulama kodu : 1ZW56YnUyak1UM0Fyak1USHY3ZmxX

Yaygın olmayan: Amenore, ejakülasyon bozukluğu, menoraji, metroraji

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Çok yaygın: Yoksunluk sendromu

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

Yaygın olmayan: Hipotermi

Bilinmiyor: Neonatal yoksunluk sendromu (Bölüm 4.6.'ya bakınız)

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 deneyimler üründen ziyade kötüye kullanım olarak belirlenmiştir, lokal reaksiyonlar, bazen septik olan (apse, selülit), ciddi potansiyel taşıyan akut hepatit ve pnömoni ve endokardit gibi diğer akut enfeksiyonlar bildirilmiştir (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 arrestine 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, resussitasyon imkânlarının tam olarak bulunduğu bir merkeze transfer edilmelidir.

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

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman <http://ebs.titck.gov.tr/Basvuru/Elmza/Kontrol> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza asli ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : 1ZW56YnUyak1UM0Fyak1USHY3ZmxX

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, naloksonun tekrarlanan dozlaması gerekebilir. İlk nalokson dozları 2 mg'a kadar olabilir ve tatmin edici bir yanıt alınana kadar her 2-3 dakikada bir tekrarlanabilir. Ancak başlangıç dozu 10 mg'ı aşmamalıdır. Devam eden intravenöz infüzyon hızı hasta cevabına göre titre edilmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Opioid bağımlılığında kullanılan ilaçlar
ATC kodu: N07B C51

Etki mekanizması:

Buprenorfin beyindeki μ (mü) ve κ (kappa) reseptörlerine bağlanan bir parsiyel opioid agonist/antagonistidir. Opioid idame tedavisindeki aktivitesi, μ reseptörlerindeki özelliklerinin yavaş bir şekilde geri dönüşlü olmasına bağlanmaktadır; bu uzun bir dönem içerisinde, bağımlı hastaların madde ihtiyacını minimize edebilir.

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

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

Klinik etkililik:

SUBOXONE'un etkililik ve güvenlilik 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 güvenlilik 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.

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman
<http://ebs.titck.gov.tr/Basvuru/Elmza/Kontrol> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza asli ile aynıdır.
Dokümanın doğrulama kodu : 1ZW56YnUyak1UM0Fyak1USHY3ZmxX

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 yavaş basamaklarla titre edilmiştir. Tedaviyi sürdürme ve haftada üç kez alınan ve çalışma dışı opioidler için negatif olan idrar örneklerinin yüzdesi bazında, buprenorfin, eroin bağımlılarının tedavi altında tutulmasında ve bunların tedavi sırasında opioid kullanımlarının azaltılmasında düşük doz kontrolden daha etkili olmuştur. Günde 8 mg buprenorfinin 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.

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 ₀₋₄₈ saat ng/ml	12.52 (35)	20.22 (43)	34.89 (33)

Dağılım:

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

Biyotransformasyon:

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

Eliminasyon:

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

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

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

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

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman <http://ebs.titck.gov.tr/Basvuru/Elmza/Kontrol> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : 1ZW56YnUyak1UM0Fyak1USHY3ZmxX

Nalokson

Emilim:

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

Dağılım:

İntravenöz uygulamadan sonra, nalokson hızla dağılır (dağılım yarı ömrü ~ 4 dakika).

Biyotransformasyon:

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

Eliminasyon:

Nalokson idrarla atılır. Naloksonun plazmadaki ortalama eliminasyon yarılanma ömrü 1,2 saattir.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

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

Özel popülasyonlar:

Geriyatrik:

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 ($KL_{kr} < 30$ ml/dk) hastalara uygulanırken dikkatli olunması önerilmektedir (Bölüm 4.3.'e bakınız).

Karaciğer yetmezliği:

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

Aşağıdaki tablo, sağlıklı ve karaciğer yetmezliği olan deneklerde, tek doz SUBOXONE 2 mg/0,5 mg (buprenorfin/nalokson) uygulanmasındaki maruziyete bakılan bir klinik çalışmadan alınan sonuçları özetlemektedir.

Tablo: SUBOXONE uygulaması sonrası, karaciğer yetmezliğinin buprenorfin ve naloksonun farmakokinetiği üzerindeki etkileri (değişim sağlıklı deneklere göredir)			
PK parametresi	Hafif Karaciğer Hasarı (Child-Pugh Sınıf A) (n=9)	Orta Derecede Karaciğer Hasarı (Child-Pugh Sınıf B) (n=8)	Şiddetli Karaciğer Hasarı (Child-Pugh Sınıf C) (n=8)
Buprenorfin			
C_{maks}	1.2 kat artış	1.1 kat artış	1.7 kat artış
EAA_{last}	Kontrolle benzer	1.6 kat artış	2.8 kat artış
Nalokson			
C_{maks}	Kontrolle benzer	2.7 kat artış	11.3 kat artış
EAA_{last}	0.2 kat artış	3.2 kat artış	14.0 kat artış

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman <http://ebs.titck.gov.tr/Basvuru/Elmza/Kontrol> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza asli ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : 1ZW56YnUyak1UM0Fyak1USHY3ZmxX

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 güvenilirlik verileri

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

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

Buprenorfin:naloksonun (oran 1:1) oral yoldan uygulandığı üreme çalışmalarında, sıçanlarda embriyoletalitenin tüm dozlarda, maternal toksisite varlığında ortaya çıktığı gösterilmiştir. İncelenen en düşük doz, mg/m² 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 gözlenmiştir. SUBOXONE ile bir peri-postnatal çalışma yürütülmemiştir; ama, gestasyon ve laktasyon sırasında oral yoldan yüksek dozlarda maternal buprenorfin uygulaması, doğumda güçlük (buprenorfinin sedatif etkisine bağlı olarak mümkün), neonatal sıçanlarda yüksek neonatal mortalite ve bazı nörolojik fonksiyonların gelişmesinde hafif gecikme (yüzeyden doğrulma refleksi ve ürkme yanıtı) ile sonuçlanmıştır.

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

SUBOXONE ile sıçanlarda, 7, 30 ve 120 mg/kg/gün dozlarında bir karsinojenisite çalışması yürütülmüş; bu dozlar mg/m² 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,
Mannitol,
Mısır nişastası,
Povidone K 30,
Anhidr sitrik asit,
Sodyum sitrat,
Magnezyum stearat,
Asesülfam potasyum,
Doğal limon ve misket limonu aromaları.

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman <http://ebs.titck.gov.tr/Basvuru/Elmza/Kontrol> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza asli ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : 1ZW56YnUyak1UM0Fyak1USHY3ZmxX

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 Kavacık/İstanbul

Tel: 0216 465 3885, Faks: 0216 465 3880

8. RUHSAT NUMARASI

132/11

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 04.10.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ