

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Suboxone 2 mg/0,5 mg comprimidos sublinguales

Cada comprimido sublingual contiene 2 mg de buprenorfina (como clorhidrato) y 0,5 mg de naloxona (como clorhidrato dihidratado).

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido sublingual contiene 42 mg de lactosa (como monohidrato)
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

Suboxone 8 mg/2 mg comprimidos sublinguales

Cada comprimido sublingual contiene 8 mg de buprenorfina (como clorhidrato) y 2 mg de naloxona (como clorhidrato dihidratado).

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido sublingual contiene 168 mg de lactosa (como monohidrato)
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

Suboxone 16 mg/4 mg comprimidos sublinguales

Cada comprimido sublingual contiene 16 mg de buprenorfina (como clorhidrato) y 4 mg de naloxona (como clorhidrato dihidratado).

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido sublingual contiene 156,64 mg de lactosa (como monohidrato)
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido sublingual

Suboxone 2 mg/0,5 mg comprimidos sublinguales

Comprimidos blancos, hexagonales y biconvexos de 6,5 mm con "N2" grabado en una cara.

Suboxone 8 mg/2 mg comprimidos sublinguales

Comprimidos blancos, hexagonales y biconvexos de 11 mm con "N8" grabado en una cara.

Suboxone 16 mg/4 mg comprimidos sublinguales

Comprimidos blancos, redondos y biconvexos de 10,5 mm con "N16" grabado en una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de sustitución de la dependencia de opioides, en el marco de un tratamiento médico, social y psicológico. La finalidad del componente naloxona es impedir el uso indebido por vía intravenosa. Suboxone está indicado en adultos y adolescentes mayores de 15 años, que han dado su conformidad para recibir tratamiento para su adicción.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento se debe administrar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la dependencia/adicción a opioides.

Precauciones que se deben adoptar antes de la inducción

Antes de iniciar el tratamiento, se debe tener en cuenta el tipo de dependencia de opioides (es decir, opioide de acción prolongada o corta), el tiempo desde el último uso de opioides y el grado de dependencia de opioides. Para evitar precipitar la abstinencia, la inducción con buprenorfina/naloxona o solo buprenorfina se debe realizar cuando se evidencien signos objetivos y claros de abstinencia (demostrados, por ejemplo, por una puntuación que indique una abstinencia de leve a moderada en la Escala Clínica de Abstinencia a Opioides validada, *Clinical Opioid Withdrawal Scale –COWS*).

- Para los pacientes con dependencia a la heroína o a los opioides de acción corta, la primera dosis de buprenorfina/naloxona se debe tomar cuando aparezcan los signos de abstinencia, pero no antes de que hayan transcurrido 6 horas desde el último uso de opioides por parte del paciente.
- Para los pacientes que reciben metadona, la dosis de metadona se debe reducir hasta un máximo de 30 mg/día antes de comenzar el tratamiento con buprenorfina/naloxona. Al comenzar la administración de buprenorfina/naloxona, se debe tener en cuenta la semivida prolongada de la metadona. La primera dosis de buprenorfina/naloxona se debe tomar solo cuando aparezcan signos de abstinencia, pero no antes de que hayan transcurrido 24 horas desde el último uso de metadona por parte del paciente. Buprenorfina puede precipitar síntomas de abstinencia en pacientes dependientes de metadona.

Posología

Tratamiento de inicio (inducción)

La dosis de inicio recomendada en adultos y adolescentes mayores de 15 años es 4 mg/1 mg y se puede repetir hasta una dosis máxima de 12 mg/3 mg el día 1 para minimizar los síntomas de abstinencia no deseados y conseguir que el paciente siga con el tratamiento.

Durante el inicio del tratamiento, se recomienda la supervisión diaria de la administración de la dosis para garantizar la correcta colocación sublingual de la dosis y para observar la respuesta del paciente al tratamiento, como una guía para el ajuste de la dosis eficaz según el efecto clínico.

Estabilización de la dosis y tratamiento de mantenimiento

Tras el tratamiento de inducción el día 1, se debe estabilizar rápidamente al paciente en una dosis de mantenimiento adecuada, mediante un ajuste de la dosis para conseguir una dosis que mantenga al paciente en el tratamiento y que inhiba los efectos de abstinencia de opioides; dicho ajuste de la dosis está guiado por la reevaluación del estado clínico y psicológico del paciente. La dosis única diaria máxima no debe superar 24 mg de buprenorfina.

Durante el tratamiento de mantenimiento, puede ser necesario reestabilizar periódicamente al paciente en una dosis de mantenimiento nueva en respuesta a los cambios en las necesidades del paciente.

Administración de la dosis inferior a una vez al día

Después de haber conseguido una estabilización satisfactoria, la frecuencia de administración de Suboxone se puede reducir a una administración del doble de la dosis diaria cada dos días, ajustada individualmente. Por ejemplo, a un paciente estabilizado que recibe una dosis diaria de 8 mg/2 mg se le pueden dar 16 mg/4 mg en días alternos, sin ninguna dosis en los días intermedios. En algunos pacientes, después de conseguir una estabilización satisfactoria, la frecuencia de administración de Suboxone se puede reducir a tres veces por semana (por ejemplo, lunes, miércoles y viernes). La dosis del lunes y del miércoles debe ser el doble de la dosis diaria ajustada individualmente, y la dosis del viernes debe ser el triple de la dosis diaria ajustada individualmente, sin administrar ninguna dosis en los días intermedios. Sin embargo, la dosis administrada en un día no debe ser superior a 24 mg. Esta pauta puede no ser adecuada para los pacientes que requieren una dosis diaria ajustada >8 mg/día.

Retirada del tratamiento

Después de haber alcanzado una estabilización satisfactoria, si el paciente está de acuerdo, la dosis se puede reducir gradualmente hasta una dosis de mantenimiento menor; en algunos casos favorables, el tratamiento se puede interrumpir. La disponibilidad del comprimido sublingual en dosis de 2 mg/0,5 mg y 8 mg/2 mg permite un ajuste descendente de la dosis. Para los pacientes que pueden requerir una dosis de buprenorfina menor, se puede utilizar el comprimido sublingual de 0,4 mg de buprenorfina. Debido a la posibilidad de recaídas, se debe supervisar a los pacientes después de la retirada médica del tratamiento.

Cambios entre buprenorfina y buprenorfina/naloxona

Cuando se utiliza por vía sublingual, buprenorfina/naloxona y buprenorfina tienen efectos clínicos similares y son intercambiables; sin embargo, antes de cambiar entre buprenorfina/naloxona y buprenorfina, el médico prescriptor y el paciente deben ponerse de acuerdo con respecto al cambio y se debe supervisar al paciente por si fuera necesario un reajuste de la dosis.

Cambios entre el comprimido sublingual y la película (si procede)

Los pacientes que cambien entre los comprimidos sublinguales de Suboxone y la película de Suboxone deben comenzar con la misma dosis que el medicamento administrado con anterioridad. Sin embargo, puede ser necesario ajustar la dosis al cambiar entre medicamentos. Debido a la biodisponibilidad relativa posiblemente mayor de la película de Suboxone en comparación con los comprimidos sublinguales de Suboxone, se debe supervisar a los pacientes que cambien de los comprimidos sublinguales a la película por si presentan una sobredosis. Se debe supervisar a los pacientes que cambien de la película a los comprimidos sublinguales por si presentan síntomas de abstinencia u otros síntomas indicativos de una infradosificación. En los estudios clínicos, se demostró que la farmacocinética de la película de Suboxone no era siempre similar a las concentraciones respectivas de los comprimidos sublinguales de Suboxone, ni similar a las combinaciones (ver sección 5.2). Si se cambia entre la película de Suboxone y los comprimidos sublinguales de Suboxone, se debe supervisar al paciente por si fuera necesario un reajuste de la dosis. Se desaconseja la combinación de diferentes formulaciones o la alternancia entre formulaciones de película y de comprimidos sublinguales.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se ha establecido la seguridad y eficacia de buprenorfina/naloxona en pacientes mayores de 65 años. No se puede hacer una recomendación posológica.

Insuficiencia hepática

Debido a que en pacientes con insuficiencia hepática la farmacocinética de buprenorfina/naloxona puede estar alterada, se recomiendan dosis iniciales menores y un ajuste cuidadoso de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. Buprenorfina/naloxona está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver las secciones 4.3 y 5.2).

Insuficiencia renal

No se requiere modificar la dosis de buprenorfina/naloxona en pacientes con insuficiencia renal. Se recomienda precaución al administrar dosis a pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de buprenorfina/naloxona en niños menores de 15 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

El médico debe informar al paciente de que la vía sublingual es la única vía de administración eficaz y segura de este medicamento (ver sección 4.4). El comprimido se debe poner debajo de la lengua hasta

que se disuelva por completo. Los pacientes no deben tragar ni consumir alimentos o bebidas hasta que el comprimido se haya disuelto por completo.

La dosis se puede conseguir con varios comprimidos de Suboxone de diferentes concentraciones, que se pueden tomar a la vez o en dos partes divididas; la segunda parte se debe tomar directamente después de que se haya disuelto la primera parte.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Insuficiencia respiratoria grave.

Insuficiencia hepática grave.

Alcoholismo agudo o *delirium tremens*.

Administración concomitante de antagonistas opioides (naltrexona, nalmefeno) para el tratamiento de la dependencia del alcohol o de opioides.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Uso indebido, abuso y uso ilícito

Se puede hacer un uso indebido o un abuso de buprenorfina de manera similar a otros opioides, legales o ilícitos. Algunos riesgos del uso indebido y del abuso son sobredosis, propagación de infecciones víricas transmitidas por la sangre o infecciones localizadas y sistémicas, depresión respiratoria y daño hepático. El uso indebido de buprenorfina por alguien que no sea el paciente supone un riesgo adicional de que nuevos drogodependientes que consuman buprenorfina como su principal droga de abuso, y esto puede ocurrir si el paciente distribuye directamente el medicamento para su uso ilícito o si el medicamento no se protege del robo.

El tratamiento subóptimo con buprenorfina/naloxona puede desencadenar un uso indebido del medicamento por parte del paciente, lo que puede llevar a la sobredosis o al abandono del tratamiento. Un paciente que recibe una dosis insuficiente de buprenorfina/naloxona puede continuar respondiendo a los síntomas de abstinencia no controlados mediante la automedicación con opioides, alcohol u otros hipnóticos sedantes como las benzodiazepinas.

Para minimizar el riesgo de uso indebido, abuso y desvío, los médicos deben tomar las precauciones adecuadas en la prescripción y dispensación de buprenorfina, como evitar la prescripción de varias renovaciones de la receta al principio del tratamiento, y llevar a cabo las visitas de seguimiento del paciente con la supervisión clínica adecuada a las necesidades del paciente.

La combinación de buprenorfina y naloxona en Suboxone tiene la finalidad de disuadir el uso indebido y el abuso de buprenorfina. Se espera que el uso indebido de Suboxone por vía intravenosa o intranasal sea menos probable que el de buprenorfina sola, ya que naloxona presente en este medicamento puede precipitar la abstinencia en personas dependientes de heroína, metadona u otros agonistas opioides.

Trastornos respiratorios relacionados con el sueño

Los opioides pueden causar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, incluyendo apnea central del sueño (ACS) e hipoxemia relacionada con el sueño. El uso de opioides aumenta el riesgo de ACS de manera dosis dependiente. Debe considerarse una disminución de la dosis total de opioides en pacientes que presenten ACS.

Depresión respiratoria

Se han notificado varios casos de muerte por depresión respiratoria, especialmente cuando buprenorfina se utilizó en combinación con benzodiazepinas (ver sección 4.5) o cuando buprenorfina no se utilizó de acuerdo con la ficha técnica. Asimismo, se han notificado muertes asociadas a la administración concomitante de buprenorfina y otros depresores, como el alcohol u otros opioides. Si se administra buprenorfina a personas no dependientes de opioides, que no toleran los efectos de los opioides, se puede provocar una depresión respiratoria potencialmente mortal.

Este medicamento se debe usar con precaución en pacientes con asma o insuficiencia respiratoria (p. ej., enfermedad pulmonar obstructiva crónica, *cor pulmonale*, disminución de la reserva respiratoria, hipoxia, hipercapnia, depresión respiratoria preexistente o cifoescoliosis [curvatura de la columna vertebral que lleva a una posible dificultad respiratoria]).

Buprenorfina/naloxona puede causar depresión respiratoria grave, posiblemente mortal, en niños y personas no dependientes, en caso de ingestión accidental o deliberada. Se debe advertir a los pacientes de que guarden el blíster de forma segura, que no lo abran nunca con antelación, que lo mantengan fuera del alcance de los niños y de otros miembros de la familia y que no tomen este medicamento en presencia de niños. En caso de ingestión accidental o sospecha de ingestión, se debe poner en contacto inmediatamente con una unidad de urgencias.

Depresión del sistema nervioso central

Buprenorfina/naloxona puede causar somnolencia, especialmente si se toma junto con alcohol o depresores del sistema nervioso central (como benzodiazepinas, tranquilizantes, sedantes o hipnóticos) (ver las secciones 4.5 y 4.7).

Riesgo del uso concomitante de sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados

El uso concomitante de buprenorfina/naloxona y sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados puede producir sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante de estos sedantes se debe reservar a los pacientes que no tienen otras opciones terapéuticas alternativas. Si se decide prescribir buprenorfina/naloxona de forma concomitante con sedantes, se debe utilizar la dosis eficaz más baja de los sedantes y la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible. Se debe realizar un seguimiento estrecho de los pacientes por si presentan signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. A este respecto, se recomienda encarecidamente informar a los pacientes y a sus cuidadores que deben estar atentos a estos síntomas (ver sección 4.5).

Síndrome serotoninérgico

La administración concomitante de Suboxone y otros fármacos serotoninérgicos, como los inhibidores de la MAO, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) o antidepresivos tricíclicos pueden provocar el síndrome serotoninérgico, enfermedad potencialmente mortal (ver sección 4.5).

Si está justificado clínicamente el tratamiento concomitante con otros fármacos serotoninérgicos, se aconseja una observación atenta del paciente, especialmente durante el inicio del tratamiento y los aumentos de dosis.

Los síntomas del síndrome de la serotonina pueden incluir cambios en el estado mental, inestabilidad autonómica, alteraciones neuromusculares o síntomas gastrointestinales.

Si se sospecha un síndrome serotoninérgico, se considerará la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento, dependiendo de la gravedad de los síntomas.

Dependencia

Buprenorfina es un agonista parcial del receptor opioide μ (μ) y la administración crónica produce dependencia de tipo opioide. Los estudios realizados en animales, así como la experiencia clínica, han demostrado que buprenorfina puede producir dependencia, pero a un nivel menor que un agonista completo, p. ej., la morfina.

No se recomienda la interrupción repentina del tratamiento, ya que puede causar un síndrome de abstinencia de inicio tardío.

Hepatitis y efectos hepáticos

Se han notificado casos de daño hepático agudo en adictos dependientes de opioides, tanto en ensayos clínicos como en notificaciones de reacciones adversas posteriores a la comercialización. El espectro de anomalías varía desde aumentos asintomáticos y transitorios de las transaminasas hepáticas hasta notificaciones de casos de insuficiencia hepática, necrosis hepática, síndrome hepatorenal, encefalopatía hepática y muerte. En muchos casos, la presencia de deterioro mitocondrial preexistente

(enfermedad genética, anomalías de las enzimas hepáticas, infección por el virus de la hepatitis B o de la hepatitis C, abuso de alcohol, anorexia, uso concomitante de otro medicamento potencialmente hepatotóxico) y el uso continuado de drogas inyectadas pueden desempeñar un papel causal o ser un factor contribuyente. Estos factores subyacentes se deben tener en cuenta antes de prescribir buprenorfina/naloxona y durante el tratamiento. En caso de sospecha de un acontecimiento hepático, se requiere una evaluación biológica y etiológica adicional. En función de los resultados, el medicamento se puede interrumpir con precaución, para prevenir los síntomas de abstinencia y evitar la vuelta al consumo de drogas ilícitas. Si el tratamiento continúa, se debe supervisar estrechamente la función hepática.

Precipitación del síndrome de abstinencia de opioides

Al iniciar el tratamiento con buprenorfina/naloxona, el médico debe ser consciente del perfil agonista parcial de buprenorfina y de que puede precipitar la abstinencia en pacientes dependientes de opioides, especialmente si se administra menos de 6 horas después del último uso de heroína u otros opioides de acción corta, o si se administra menos de 24 horas después de la última dosis de metadona. Se debe supervisar atentamente a los pacientes durante el periodo de cambio de buprenorfina o metadona a buprenorfina/naloxona, puesto que se han notificado síntomas de abstinencia. Para evitar la precipitación de la abstinencia, se debe realizar una inducción con buprenorfina/naloxona cuando los signos objetivos de la abstinencia sean evidentes (ver sección 4.2).

Los síntomas de abstinencia también se pueden asociar a una dosificación subóptima.

Insuficiencia hepática

En un estudio poscomercialización se evaluaron los efectos de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de buprenorfina y naloxona. Tanto buprenorfina como naloxona se metabolizan extensamente en el hígado, y se observaron niveles plasmáticos superiores, tanto de buprenorfina como de naloxona, en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave en comparación con los sujetos sanos. Se debe supervisar a los pacientes para detectar signos y síntomas de precipitación de la abstinencia de opioides, toxicidad o sobredosis causadas por un aumento de los niveles de naloxona y/o buprenorfina.

Antes de comenzar el tratamiento, se recomienda efectuar pruebas basales de la función hepática y documentar el estado con respecto a la hepatitis vírica. Los pacientes que dan positivo para la hepatitis vírica, los que reciben medicamentos concomitantes (ver sección 4.5) y/o los que padecen una disfunción hepática tienen mayor riesgo de daño hepático. Se recomienda supervisar periódicamente la función hepática (ver sección 4.4).

Buprenorfina/naloxona se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada (ver las secciones 4.3 y 5.2). El uso de buprenorfina/naloxona en pacientes con insuficiencia hepática grave está contraindicado.

Insuficiencia renal

Puede haber una prolongación de la eliminación renal, ya que el 30 % de la dosis administrada se elimina por vía renal. Los metabolitos de buprenorfina se acumulan en pacientes con insuficiencia renal. Se recomienda precaución al administrar el medicamento a pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) (ver las secciones 4.2 y 5.2).

Inhibidores de CYP3A4

Los medicamentos que inhiben la enzima CYP3A4 pueden dar lugar a un aumento de las concentraciones de buprenorfina. Puede ser necesaria una reducción de la dosis de buprenorfina/naloxona. En los pacientes ya tratados con inhibidores de la CYP3A4 se debe ajustar cuidadosamente la dosis de buprenorfina/naloxona, ya que en estos pacientes puede ser suficiente una dosis reducida (ver sección 4.5).

Efectos de la clase

Los opioides pueden producir hipotensión ortostática en pacientes ambulatorios.

Los opioides pueden aumentar la presión del líquido cefalorraquídeo, lo que puede causar convulsiones. Por tanto, los opioides se deben utilizar con precaución en pacientes con lesión traumática en la cabeza, lesiones intracraneales, otras circunstancias en las que la presión del líquido cefalorraquídeo pueda estar incrementada, o en pacientes con antecedentes de convulsiones.

Los opioides se deben utilizar con precaución en pacientes con hipotensión, hipertrofia de la próstata o estenosis uretral.

La miosis inducida por opioides, los cambios en el nivel de conciencia o los cambios en la percepción del dolor como síntoma de la enfermedad pueden interferir en la evaluación del paciente o dificultar el diagnóstico o la evolución clínica de la enfermedad concomitante.

Los opioides se deben utilizar con precaución en pacientes con mixedema, hipotiroidismo o insuficiencia de la corteza suprarrenal (p. ej., enfermedad de Addison).

Se ha demostrado que los opioides aumentan la presión intracoleocal, y se deben utilizar con precaución en pacientes con disfunción de las vías biliares.

Los opioides se deben administrar con precaución en pacientes de edad avanzada o debilitados.

El uso concomitante de inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) podría intensificar los efectos opioides, si se tiene en cuenta la experiencia con morfina (ver sección 4.5).

Excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Población pediátrica

Uso en los adolescentes (de 15 a <18 años de edad)

Debido a la falta de datos en adolescentes (de 15 a <18 años de edad), se debe supervisar de forma más estrecha a los pacientes de este grupo de edad durante el tratamiento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Buprenorfina/naloxona no se debe tomar junto con:

- Bebidas alcohólicas ni medicamentos que contienen alcohol, ya que el alcohol aumenta el efecto sedante de buprenorfina (ver sección 4.7).

Suboxone se debe usar con precaución cuando se administra junto con:

- Sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados.
El uso concomitante de opioides con sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido al efecto depresor aditivo en el sistema nervioso central. Se debe limitar la dosis y la duración del uso concomitante de los sedantes (ver sección 4.4). Se debe advertir a los pacientes de que es sumamente peligroso autoadministrarse benzodiazepinas no recetadas mientras se está tomando este producto, y también se les debe advertir de que usen las benzodiazepinas simultáneamente con este producto solo siguiendo las instrucciones del médico (ver sección 4.4).
- El uso concomitante de Suboxone con gabapentinoides (gabapentina y pregabalina) puede producir depresión respiratoria, hipotensión, sedación profunda, coma o muerte (ver sección 4.4).
- Otros depresores del sistema nervioso central, otros derivados de opioides (p. ej., metadona, analgésicos y antitusígenos), ciertos antidepressivos, sedantes antagonistas del receptor H₁,

barbitúricos, ansiolíticos distintos de las benzodiazepinas, neurolépticos, clonidina y sustancias relacionadas; estas combinaciones aumentan la depresión del sistema nervioso central. La disminución en el nivel de alerta puede hacer que la conducción y el uso de máquinas sean peligrosos.

- Además, puede resultar difícil conseguir una analgesia adecuada al administrar un agonista opioide completo en pacientes que reciben buprenorfina/naloxona. Por tanto, existe la posibilidad de sobredosis con un agonista completo, especialmente cuando se intenta mitigar los efectos agonistas parciales de buprenorfina, o cuando disminuyen los niveles plasmáticos de buprenorfina.
- Medicamentos serotoninérgicos, como inhibidores de la MAO, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) o antidepressivos tricíclicos, ya que aumenta el riesgo de síndrome serotoninérgico, enfermedad potencialmente mortal (ver sección 4.4).
- Naltrexona y nalmeveno son antagonistas de opioides que pueden bloquear los efectos farmacológicos de buprenorfina. La administración concomitante durante el tratamiento con buprenorfina/naloxona está contraindicada debido a la interacción potencialmente peligrosa, que puede precipitar una aparición repentina de síntomas intensos y prolongados de abstinencia de opioides (ver sección 4.3).
- Inhibidores de CYP3A4: un estudio de interacción de buprenorfina con ketoconazol (un inhibidor potente de CYP3A4) produjo un aumento de la $C_{m\acute{a}x}$ y del AUC (área bajo la curva) de buprenorfina (aproximadamente del 50 % y 70 %, respectivamente) y, en menor medida, de norbuprenorfina. Se debe supervisar estrechamente a los pacientes que reciben Suboxone, y puede ser necesario reducir la dosis si se combina con inhibidores potentes de CYP3A4 (p. ej., inhibidores de la proteasa como ritonavir, nelfinavir o indinavir, o antifúngicos azólicos como ketoconazol o itraconazol, y antibióticos macrólidos).
- Inductores de CYP3A4: El uso concomitante de inductores de CYP3A4 con buprenorfina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de buprenorfina, lo que podría provocar un tratamiento subóptimo de la dependencia de opioides con buprenorfina. Se recomienda supervisar estrechamente a los pacientes que reciben buprenorfina/naloxona si se administran simultáneamente inductores (como fenobarbital, carbamazepina, fenitoína o rifampicina). Puede ser necesario ajustar la dosis de buprenorfina o del inductor de CYP3A4.
- El uso concomitante de inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) podría intensificar los efectos de los opioides, si se tiene en cuenta la experiencia con la morfina.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de buprenorfina/naloxona en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos.

Hacia el final del embarazo, buprenorfina puede inducir depresión respiratoria en el recién nacido, incluso después de un breve periodo de administración. La administración prolongada de buprenorfina durante los tres últimos meses del embarazo puede causar síndrome de abstinencia en el recién nacido (p. ej., hipertensión, temblor neonatal, agitación neonatal, mioclono o convulsiones). Por lo general, el síndrome suele retrasarse de varias horas a varios días después del nacimiento.

Debido a la larga semivida de buprenorfina, se debe considerar la supervisión del neonato durante varios días tras el final del embarazo, para evitar el riesgo de depresión respiratoria o síndrome de abstinencia en los neonatos.

Además, el médico debe evaluar el uso de buprenorfina/naloxona durante el embarazo. Buprenorfina/naloxona solo se debe utilizar durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Se desconoce si naloxona se excreta en la leche materna. Buprenorfina y sus metabolitos se excretan en la leche materna. Se ha observado que buprenorfina inhibe la lactancia en ratas. Por lo tanto, debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con Suboxone.

Fertilidad

Los estudios en animales han mostrado una reducción de la fertilidad de las hembras a dosis altas (exposición sistémica >2,4 veces la exposición en el ser humano a la dosis máxima recomendada de 24 mg de buprenorfina, basada en el AUC) (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de buprenorfina/naloxona sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es de pequeña a moderada cuando se administra a los pacientes dependientes de opioides. Este medicamento puede causar somnolencia, mareo o trastornos del pensamiento, especialmente durante el tratamiento de inducción y el ajuste de la dosis. Si se toma junto con alcohol o depresores del sistema nervioso central, es probable que el efecto sea más pronunciado (ver las secciones 4.4 y 4.5).

Se debe advertir a los pacientes sobre la conducción o la utilización de maquinaria peligrosa en caso de que buprenorfina/naloxona afecte de forma adversa a su capacidad para realizar dichas actividades.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificadas con más frecuencia durante los estudios clínicos pivotaes fueron estreñimiento y síntomas habitualmente relacionados con la abstinencia de fármacos (es decir, insomnio, cefalea, náuseas, hiperhidrosis y dolor). Algunas notificaciones de convulsiones, vómitos, diarrea y valores elevados en las pruebas de la función hepática se consideraron graves.

Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 1 se resumen las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos pivotaes en los que 342 de 472 pacientes (72,5 %) notificaron reacciones adversas y las reacciones adversas notificadas durante la vigilancia poscomercialización.

La frecuencia de las posibles reacciones adversas que se enumeran a continuación se define usando la siguiente convención:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificadas en los ensayos clínicos y en el seguimiento poscomercialización de buprenorfina/naloxona

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
<i>Infecciones e infestaciones</i>		Influenza Infección Faringitis Rinitis	Infección del tracto urinario Infección vaginal	
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>			Anemia Leucocitosis Leucopenia Linfadenopatía Trombocitopenia	
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>			Hipersensibilidad	Shock anafiláctico
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>			Apetito disminuido Hiperglucemia Hiperlipidemia Hipoglucemia	
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Insomnio	Ansiedad Depresión Libido disminuida Nerviosismo Pensamiento anormal	Sueños anormales Agitación Apatía Despersonalización Dependencia de drogas Estado de ánimo eufórico Hostilidad	Alucinación
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Cefalea	Migraña Mareo Hipertensión Parestesia Somnolencia	Amnesia Hiperquinesia Crisis Trastorno del habla Temblor	Encefalopatía hepática Síncope
<i>Trastornos oculares</i>		Ambliopía Trastorno lagrimal	Conjuntivitis Miosis	
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>				Vértigo
<i>Trastornos cardiacos</i>			Angina de pecho Bradycardia Infarto de miocardio Palpitaciones Taquicardia	
<i>Trastornos vasculares</i>		Hipertensión Vasodilatación	Hipotensión	Hipotensión ortostática
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>		Tos	Asma Disnea Bostezos	Broncoespasmo Depresión respiratoria

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Estreñimiento Náuseas	Dolor abdominal Diarrea Dispepsia Flatulencia Vómitos	Ulceración de la boca Decoloración de la lengua	Caries dental
<i>Trastornos hepatobiliares</i>				Hepatitis Hepatitis aguda Ictericia Necrosis hepática Síndrome hepatorenal
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Hiperhidrosis	Prurito Erupción Urticaria	Acné Alopecia Dermatitis exfoliativa Piel seca Masa cutánea	angioedema
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>		Dolor de espalda Artralgia Espasmos musculares Mialgia	Artritis	
<i>Trastornos renales y urinarios</i>		Anormalidad de la orina	Albuminuria Disuria Hematuria Nefrolitiasis Retención urinaria	
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>		Disfunción eréctil	Amenorrea Trastorno de la eyaculación Menorragia Metrorragia	
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Síndrome de abstinencia de fármacos	Astenia Dolor torácico Escalofríos Pirexia Malestar Dolor Edema periférico	Hipotermia	Síndrome de abstinencia de fármacos en neonatos
<i>Exploraciones complementarias</i>		Prueba de función hepática anormal Peso disminuido	Creatinina en sangre elevada	Transaminasa elevada
<i>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</i>		Lesión traumática	Golpe de calor	

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

En los casos de uso indebido del medicamento por vía intravenosa, algunas de las reacciones adversas se atribuyeron al uso indebido más que al medicamento, e incluyen reacciones locales, en ocasiones

infecciosas (absceso, celulitis), hepatitis aguda potencialmente grave y otras infecciones como neumonía o endocarditis (ver sección 4.4).

En pacientes que presentan una dependencia del fármaco marcada, la administración inicial de buprenorfina puede producir un síndrome de abstinencia de fármacos similar al que se asocia a naloxona (ver las secciones 4.2 y 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Síntomas

La depresión respiratoria, como consecuencia de la depresión del sistema nervioso central, es el síntoma principal que requiere intervención en caso de sobredosis, ya que puede llevar a un paro respiratorio y a la muerte. Los signos de sobredosis pueden incluir también somnolencia, ambliopía, miosis, hipotensión, náuseas, vómitos y/o trastornos del habla.

Manejo

Se deben adoptar medidas de apoyo generales, incluida la supervisión estrecha del estado respiratorio y cardíaco del paciente. Se deben implementar el tratamiento sintomático de la depresión respiratoria y medidas habituales de cuidados intensivos. Se deben asegurar unas vías respiratorias permeables y ventilación asistida o controlada. Se debe trasladar al paciente a un entorno en el que se disponga de instalaciones de reanimación completas.

Si el paciente vomita, se debe tener cuidado para evitar la aspiración del vómito.

Se recomienda el uso de un antagonista de opioides (es decir, naloxona), a pesar del efecto modesto que puede tener para revertir los síntomas respiratorios de buprenorfina, en comparación con sus efectos sobre los agonistas de opioides completos.

Si se utiliza naloxona, se debe tener en cuenta la duración prolongada de la acción de buprenorfina al determinar la duración del tratamiento y la vigilancia médica necesaria para revertir los efectos de una sobredosis. Naloxona se puede eliminar más rápidamente que buprenorfina, lo que hace posible que vuelvan a aparecer los síntomas de sobredosis de buprenorfina controlados previamente. Por ello, puede ser necesaria una perfusión continuada. Si no es posible la perfusión, se pueden necesitar dosis repetidas de naloxona. Las velocidades de la perfusión intravenosa continuada se deben ajustar en función de la respuesta del paciente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros fármacos activos sobre el sistema nervioso, fármacos usados en desórdenes adictivos, código ATC: N07BC51.

Mecanismo de acción

Buprenorfina es un agonista parcial/antagonista de opioides, que se une a los receptores opioides μ y κ (kappa) del cerebro. Su actividad en el tratamiento de mantenimiento con opioides se atribuye a sus propiedades lentamente reversibles con los receptores μ opioides que, durante un periodo prolongado, podrían minimizar la necesidad de drogas por parte de los pacientes adictos.

Durante los estudios de farmacología clínica en personas dependientes de opioides se observaron efectos techo de los agonistas opioides.

Naloxona es un antagonista de los receptores μ opioides. Cuando se administra por vía oral o sublingual en las dosis habituales a pacientes que experimentan abstinencia de opioides, naloxona presenta un efecto farmacológico pequeño o nulo debido a su metabolismo de primer paso casi completo. Sin embargo, cuando se administra por vía intravenosa a personas dependientes de opioides, la presencia de naloxona en Suboxone produce unos marcados efectos antagonistas de opioides y abstinencia de opioides, dificultando así el abuso por vía intravenosa.

Eficacia clínica y seguridad

Los datos de eficacia y seguridad de buprenorfina/naloxona proceden principalmente de un ensayo clínico de un año de duración, que incluye una comparación aleatorizada, doble ciego, de 4 semanas de duración, de buprenorfina/naloxona, buprenorfina sola y placebo, seguida de un estudio de seguridad de buprenorfina/naloxona de 48 semanas de duración. En este ensayo, a 326 heroinómanos fueron asignados aleatoriamente a 16 mg diarios de buprenorfina/naloxona, 16 mg diarios de buprenorfina o placebo. Para los sujetos aleatorizados a cualquiera de los tratamientos activos, la administración comenzó con 8 mg de buprenorfina el día 1, y después 16 mg (dos dosis de 8 mg) de buprenorfina el día 2. El día 3, los sujetos aleatorizados a recibir buprenorfina/naloxona fueron cambiados al comprimido combinado. Los sujetos fueron observados todos los días en la clínica (de lunes a viernes) para administrar la dosis y realizar evaluaciones de la eficacia. Se proporcionaron dosis para llevar a casa para los fines de semana. La comparación principal del estudio consistió en evaluar la eficacia de buprenorfina y de buprenorfina/naloxona individualmente frente a un placebo. El porcentaje de muestras de orina tomadas tres veces por semana que dieron un resultado negativo para opioides no pertenecientes al estudio fue estadísticamente superior tanto para buprenorfina/naloxona frente a placebo ($p < 0,0001$) como para buprenorfina frente a placebo ($p < 0,0001$).

En un estudio doble ciego, con doble simulación y de grupos paralelos para comparar una solución etanólica de buprenorfina frente a un agonista completo como control activo, 162 sujetos fueron aleatorizados para recibir la solución etanólica sublingual de buprenorfina, a una dosis de 8 mg/día (una dosis que es aproximadamente comparable a una dosis de 12 mg/día de buprenorfina/naloxona), o dos dosis relativamente bajas de control activo, una de las cuales era lo suficientemente baja como para servir de alternativa al placebo, durante una fase de inducción de 3 a 10 días, una fase de mantenimiento de 16 semanas y una fase de desintoxicación de 7 semanas. Buprenorfina se ajustó a la dosis de mantenimiento en el día 3; las dosis de control activo se ajustaron más gradualmente. Según la tasa de retención en el tratamiento y el porcentaje de muestras de orina recogidas tres veces por semana con un resultado negativo para opioides no pertenecientes al estudio, buprenorfina fue más eficaz que la dosis baja del control, a la hora de mantener a los heroinómanos en el tratamiento y reducir su consumo de opioides durante el tratamiento. La eficacia de 8 mg de buprenorfina al día fue similar a la de la dosis moderada de control activo, pero no se demostró la equivalencia.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Buprenorfina

Absorción

Buprenorfina, cuando se toma por vía oral, se somete a un metabolismo de primer paso con N-desalquilación y glucuroconjugación en el intestino delgado y el hígado. Por lo tanto, el uso de este medicamento por vía oral es inadecuado.

Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a los 90 minutos tras la administración sublingual. Los niveles plasmáticos de buprenorfina aumentaron al aumentar la dosis sublingual de buprenorfina/naloxona. Tanto la $C_{m\acute{a}x}$ como el AUC de buprenorfina aumentaron al incrementar la dosis (en el rango de 4 a 16 mg), aunque el aumento fue menos que proporcional a la dosis.

Tabla 2. Parámetros farmacocinéticos medios de buprenorfina

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

Tabla 3. Cambios en los parámetros farmacocinéticos de las películas de Suboxone administradas por vía sublingual o bucal en comparación con los comprimidos sublinguales de Suboxone

Dosis	Parámetro FC	Aumento de buprenorfina			Parámetro FC	Aumento de naloxona		
		Película sublingual comparada con comprimido sublingual	Película bucal comparada con comprimido sublingual	Película bucal comparada con película sublingual		Película sublingual comparada con comprimido sublingual	Película bucal comparada con comprimido sublingual	Película bucal comparada con película sublingual
1 × 2 mg /0,5 mg	C _{máx}	22 %	25 %	-	C _{máx}	-	-	-
	AUC _{0-últ}	-	19 %	-	AUC _{0-últ}	-	-	-
2 × 2 mg /0,5 mg	C _{máx}	-	21 %	21 %	C _{máx}	-	17 %	21 %
	AUC _{0-últ}	-	23 %	16 %	AUC _{0-últ}	-	22 %	24 %
1 × 8 mg /2 mg	C _{máx}	28 %	34 %	-	C _{máx}	41 %	54 %	-
	AUC _{0-últ}	20 %	25 %	-	AUC _{0-últ}	30 %	43 %	-
1 × 12 mg /3 mg	C _{máx}	37 %	47 %	-	C _{máx}	57 %	72 %	9 %
	AUC _{0-últ}	21 %	29 %	-	AUC _{0-últ}	45 %	57 %	-
1 × 8 mg /2 mg más 2 × 2 mg /0,5 mg	C _{máx}	-	27 %	13 %	C _{máx}	17 %	38 %	19 %
	AUC _{0-últ}	-	23 %	-	AUC _{0-últ}	-	30 %	19 %

Nota 1. «←» representa sin cambios cuando los intervalos de confianza del 90 % de las razones de la media geométrica de los valores de la C_{máx} y el AUC_{0-últ} están dentro de los límites del 80 % al 125 %.

Nota 2. No hay datos para la película de la concentración de 4 mg/1 mg; en términos de su composición, es proporcional a la película de la concentración de 2 mg/0,5 mg y tiene el mismo tamaño que 2 películas de concentración 2 mg/0,5 mg.

Distribución

Después de la absorción de buprenorfina se produce una fase de distribución rápida (semivida de distribución de 2 a 5 horas).

Buprenorfina es altamente lipofílica, lo que hace que atraviese rápidamente la barrera hematoencefálica.

Un 96 % aproximadamente de buprenorfina se une a las proteínas, principalmente a la albúmina y a la beta globulina.

Biotransformación

Buprenorfina se metaboliza principalmente mediante N-desalquilación por CYP3A4 en los microsomas hepáticos. La molécula original y el metabolito desalquilado principal, norbuprenorfina, se someten posteriormente a glucuronidación. Norbuprenorfina se une a los receptores opioides *in vitro*; sin embargo, se desconoce si norbuprenorfina contribuye al efecto global de buprenorfina/naloxona.

Eliminación

La eliminación de buprenorfina es biexponencial o triexponencial, y tiene una semivida media en el plasma de 32 horas.

Buprenorfina se excreta en las heces (~70 %) mediante excreción biliar de los metabolitos glucuroconjugados, y el resto (~30 %) se excreta en la orina.

Linealidad/No linealidad

La $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de buprenorfina aumentaron de forma lineal al aumentar la dosis (en el rango de 4 a 16 mg), aunque el aumento no fue directamente proporcional a la dosis.

Naloxona

Absorción y distribución

Tras la administración sublingual de buprenorfina/naloxona, las concentraciones plasmáticas de naloxona son bajas y disminuyen rápidamente. Las concentraciones plasmáticas máximas medias de naloxona fueron demasiado bajas para evaluar la proporcionalidad de la dosis.

No se ha demostrado que naloxona afecte a la farmacocinética de buprenorfina, y tanto los comprimidos sublinguales de buprenorfina como la película sublingual de buprenorfina/naloxona proporcionan concentraciones plasmáticas similares de buprenorfina.

Distribución

Un 45 % aproximadamente de naloxona se une a las proteínas, principalmente a la albúmina.

Biotransformación

Naloxona se metaboliza en el hígado, principalmente mediante conjugación glucurónida, y se excreta en la orina. Naloxona se somete a glucuronidación directa a naloxona 3-glucurónido, así como N-desalquilación y reducción del grupo 6-oxo.

Eliminación

Naloxona se excreta en la orina, con una semivida de eliminación media del plasma que varía entre 0,9 y 9 horas.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal

La eliminación renal desempeña un papel relativamente pequeño (~30 %) en el aclaramiento total de buprenorfina/naloxona. No se requiere modificar la dosis según la función renal, pero se recomienda precaución al administrar a los pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.3).

Insuficiencia hepática

En un estudio poscomercialización se evaluó el efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de buprenorfina y naloxona.

En la Tabla 4 se resumen los resultados de un ensayo clínico en el que se determinó la exposición de buprenorfina y naloxona tras administrar un comprimido sublingual de 2,0/0,5 mg de buprenorfina/naloxona en sujetos sanos y en sujetos con diversos grados de insuficiencia hepática.

Tabla 4. Efectos de la insuficiencia hepática en los parámetros farmacocinéticos de buprenorfina y naloxona tras la administración de Suboxone (cambio con respecto a sujetos sanos)			
Parámetro FC	Insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A) (n = 9)	Insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B) (n = 8)	Insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C) (n = 8)
Buprenorfina			
C _{máx}	Aumento de 1,2 veces	Aumento de 1,1 veces	Aumento de 1,7 veces
AUC _{últ}	Similar al control	Aumento de 1,6 veces	Aumento de 2,8 veces
Naloxona			
C _{máx}	Similar al control	Aumento de 2,7 veces	Aumento de 11,3 veces
AUC _{últ}	Aumento de 0,2 veces	Aumento de 3,2 veces	Aumento de 14,0 veces

En general, la exposición plasmática de buprenorfina aumentó aproximadamente 3 veces en pacientes con insuficiencia hepática grave, mientras que la exposición plasmática de naloxona aumentó 14 veces en pacientes con insuficiencia hepática grave.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Se ha investigado la combinación de buprenorfina y naloxona en estudios de toxicidad a dosis únicas y repetidas (hasta 90 días en las ratas) en animales. No se ha observado un aumento sinérgico de la toxicidad. Los efectos adversos se basaron en la actividad farmacológica conocida de las sustancias agonistas y/o antagonistas opioides.

La combinación (4:1) de clorhidrato de buprenorfina y clorhidrato de naloxona no fue mutagénica en un ensayo de mutación bacteriana (prueba de Ames), y no fue clastogénica en un ensayo citogenético *in vitro* en linfocitos humanos ni en una prueba de micronúcleos intravenosos en la rata.

Los estudios de reproducción mediante la administración oral de buprenorfina:naloxona (proporción 1:1) indicaron que se produce embrioletalidad en ratas en presencia de toxicidad materna a todas las dosis. La dosis más baja estudiada representaba múltiplos de exposición de 1x en el caso de buprenorfina y de 5x en el caso de naloxona, a la dosis terapéutica máxima en seres humanos, calculada en mg/m². No se observó toxicidad para el desarrollo en conejos a dosis tóxicas para la madre. Además, no se observó teratogenia en ratas ni conejos. No se ha realizado ningún estudio periposnatal con buprenorfina/naloxona; sin embargo, la administración por vía oral de buprenorfina a dosis altas a las madres durante la gestación y la lactancia dio lugar a un parto difícil (posiblemente debido al efecto sedante de buprenorfina), una mortalidad neonatal elevada y un ligero retraso en el desarrollo de algunas funciones neurológicas (reflejo de enderezamiento superficial y respuesta de sobresalto) en las ratas recién nacidas.

La administración de buprenorfina/naloxona en la dieta de la rata, a niveles de dosis de 500 ppm o mayores, produjo una disminución de la fertilidad, demostrada por una reducción de las tasas de concepción de las hembras. Una dosis de 100 ppm en la dieta (exposición estimada de aproximadamente 2,4 veces mayor en el caso de buprenorfina a una dosis para seres humanos de 24 mg de buprenorfina/naloxona basada en el AUC, las concentraciones plasmáticas de naloxona fueron inferiores al límite de detección en las ratas) no tuvo ningún efecto adverso en la fertilidad en las hembras.

Se realizó un estudio de carcinogenicidad con buprenorfina/naloxona en las ratas, a dosis de 7 mg/kg/día, 30 mg/kg/día y 120 mg/kg/día, con múltiplos de exposición estimados de 3 a 75 veces, basados en una dosis sublingual diaria en seres humanos de 16 mg, calculada en mg/m². En todos los grupos de dosis se observaron aumentos estadísticamente significativos en la incidencia de adenomas benignos de células intersticiales (células de Leydig) del testículo.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Lactosa monohidrato
Manitol
Almidón de maíz
Povidona K30
Ácido cítrico anhidro
Citrato de sodio
Estearato de magnesio
Acesulfamo de potasio
Aroma natural de lima y limón

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

7 comprimidos en envases blíster de papel/aluminio/nylon/aluminio/PVC.

28 comprimidos en envases blíster de papel/aluminio/nylon/aluminio/PVC.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublin 2
D02 DK44
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Suboxone 2 mg/0,5 mg comprimidos sublinguales

EU/1/06/359/001

EU/1/06/359/002

Suboxone 8 mg/2 mg comprimidos sublinguales

EU/1/06/359/003

EU/1/06/359/004

Suboxone 16 mg/4 mg comprimidos sublinguales

EU/1/06/359/005

EU/1/06/359/006

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 26/septiembre/2006

Fecha de la última renovación: 16/septiembre/2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Suboxone 2 mg/0,5 mg película sublingual

Cada película contiene 2 mg de buprenorfina (buprenorphine) (como clorhidrato) y 0,5 mg de naloxona (naloxone) (como clorhidrato dihidratado).

Excipientes con efecto conocido

Cada película contiene 5,87 mg de maltitol líquido y 0,01 mg de amarillo anaranjado S (E-110).

Suboxone 4 mg/1 mg película sublingual

Cada película contiene 4 mg de buprenorfina (buprenorphine) (como clorhidrato) y 1 mg de naloxona (naloxone) (como clorhidrato dihidratado).

Excipientes con efecto conocido

Cada película contiene 11,74 mg de maltitol líquido y 0,02 mg de amarillo anaranjado S (E-110).

Suboxone 8 mg/2 mg película sublingual

Cada película contiene 8 mg de buprenorfina (buprenorphine) (como clorhidrato) y 2 mg de naloxona (naloxone) (como clorhidrato dihidratado).

Excipientes con efecto conocido

Cada película contiene 6,02 mg de maltitol líquido y 0,02 mg de amarillo anaranjado S (E-110).

Suboxone 12 mg/3 mg película sublingual

Cada película contiene 12 mg de buprenorfina (buprenorphine) (como clorhidrato) y 3 mg de naloxona (naloxone) (como clorhidrato dihidratado).

Excipientes con efecto conocido

Cada película contiene 9,03 mg de maltitol líquido y 0,02 mg de amarillo anaranjado S (E-110).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Película sublingual

Suboxone 2 mg/0,5 mg película sublingual

Película rectangular de 2 mg/0,5 mg de color naranja con dimensiones nominales de 22,0 mm × 12,8 mm, con “N2” grabado en tinta blanca.

Suboxone 4 mg/1 mg película sublingual

Película rectangular de 4 mg/1 mg de color naranja con dimensiones nominales de 22,0 mm × 25,6 mm, con “N4” grabado en tinta blanca.

Suboxone 8 mg/2 mg película sublingual

Película rectangular de 8 mg/2 mg de color naranja con dimensiones nominales de 22,0 mm × 12,8 mm, con “N8” grabado en tinta blanca.

Suboxone 12 mg/3 mg película sublingual

Película rectangular de 12 mg/3 mg de color naranja con dimensiones nominales de 22,0 mm × 19,2 mm, con “N12” grabado en tinta blanca.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de sustitución de la dependencia de opioides, en el marco de un tratamiento médico, social y psicológico. La finalidad del componente naloxona es impedir el uso indebido por vía intravenosa. Suboxone está indicado en adultos y adolescentes mayores de 15 años, que han dado su conformidad para recibir tratamiento para su adicción.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento se debe administrar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la dependencia/adicción a opioides.

Precauciones que se deben adoptar antes de la inducción

Antes de iniciar el tratamiento, se debe tener en cuenta el tipo de dependencia de opioides (es decir, opioide de acción prolongada o corta), el tiempo desde el último uso de opioides y el grado de dependencia de opioides. Para evitar precipitar la abstinencia, la inducción con buprenorfina/naloxona o solo buprenorfina se debe realizar cuando se evidencien signos objetivos y claros de abstinencia (demostrados por una puntuación que indique una abstinencia de leve a moderada en la Escala Clínica de Abstinencia a Opioides validada, *Clinical Opioid Withdrawal Scale –COWS*).

- Para los pacientes con dependencia a la heroína o a los opioides de acción corta, la primera dosis de buprenorfina/naloxona se debe tomar cuando aparezcan los signos de abstinencia, pero no antes de que hayan transcurrido 6 horas desde el último uso de opioides por parte del paciente.
- Para los pacientes que reciben metadona, la dosis de metadona se debe reducir hasta un máximo de 30 mg/día antes de comenzar el tratamiento con buprenorfina/naloxona. Al comenzar la administración de buprenorfina/naloxona, se debe tener en cuenta la semivida prolongada de la metadona. La primera dosis de buprenorfina/naloxona se debe tomar solo cuando aparezcan signos de abstinencia, pero no antes de que hayan transcurrido 24 horas desde el último uso de metadona por parte del paciente. Buprenorfina puede precipitar síntomas de abstinencia en pacientes dependientes de metadona.

Posología

Tratamiento de inicio (inducción)

La dosis de inicio recomendada en adultos y adolescentes mayores de 15 años es 4 mg/1 mg y se puede repetir hasta una dosis máxima de 12 mg/3 mg el día 1 para minimizar los síntomas de abstinencia no deseados y conseguir que el paciente siga con el tratamiento.

Debido a que la exposición de naloxona es ligeramente más alta con la administración bucal que con la administración sublingual, se recomienda utilizar el lugar de administración sublingual durante la inducción a fin de minimizar la exposición de naloxona y reducir el riesgo de precipitar la abstinencia.

Durante el inicio del tratamiento, se recomienda la supervisión diaria de la administración de la dosis para garantizar la correcta colocación sublingual de la dosis y para observar la respuesta del paciente al tratamiento, como una guía para el ajuste de la dosis eficaz según el efecto clínico.

Estabilización de la dosis y tratamiento de mantenimiento

Tras el tratamiento de inducción el día 1, se debe estabilizar rápidamente al paciente en una dosis de mantenimiento adecuada, mediante un ajuste de la dosis para conseguir una dosis que mantenga al paciente en el tratamiento y que inhiba los efectos de abstinencia de opioides; dicho ajuste de la dosis está guiado por la reevaluación del estado clínico y psicológico del paciente. La dosis única diaria máxima no debe superar 24 mg de buprenorfina.

Durante el tratamiento de mantenimiento, puede ser necesario reestabilizar periódicamente al paciente en una dosis de mantenimiento nueva en respuesta a los cambios en las necesidades del paciente.

Administración de la dosis inferior a una vez al día

Después de haber conseguido una estabilización satisfactoria, la frecuencia de administración de Suboxone se puede reducir a una administración del doble de la dosis diaria cada dos días, ajustada individualmente. Por ejemplo, a un paciente estabilizado que recibe una dosis diaria de 8 mg/2 mg se le pueden dar 16 mg/4 mg en días alternos, sin ninguna dosis en los días intermedios. En algunos pacientes, después de conseguir una estabilización satisfactoria, la frecuencia de administración de Suboxone se puede reducir a tres veces por semana (por ejemplo, lunes, miércoles y viernes). La dosis del lunes y del miércoles debe ser el doble de la dosis diaria ajustada individualmente, y la dosis del viernes debe ser el triple de la dosis diaria ajustada individualmente, sin administrar ninguna dosis en los días intermedios. Sin embargo, la dosis administrada en un día no debe ser superior a 24 mg. Esta pauta puede no ser adecuada para los pacientes que requieren una dosis diaria ajustada >8 mg/día.

Retirada del tratamiento

Después de haber alcanzado una estabilización satisfactoria, si el paciente está de acuerdo, la dosis se puede reducir gradualmente hasta una dosis de mantenimiento menor; en algunos casos favorables, el tratamiento se puede interrumpir. La disponibilidad de la película sublingual en dosis de 2 mg/0,5 mg, 4 mg/1 mg y 8 mg/2 mg permite un ajuste descendente de la dosis. Para los pacientes que pueden requerir una dosis de buprenorfina menor, se pueden utilizar los comprimidos sublinguales de 0,4 mg de buprenorfina. Debido a la posibilidad de recaídas, se debe supervisar a los pacientes después de la retirada médica del tratamiento.

Cambios entre los lugares de administración sublingual y bucal

La exposición sistémica de buprenorfina entre la administración bucal y sublingual de la película de Suboxone es aproximadamente similar (ver sección 5.2). Por lo tanto, una vez finalizada la inducción, los pacientes pueden cambiar entre la administración bucal y sublingual sin correr un riesgo significativo de infradosificación o sobredosificación.

Cambios entre buprenorfina y buprenorfina/naloxona

Cuando se utiliza por vía sublingual, buprenorfina/naloxona y buprenorfina tienen efectos clínicos similares y son intercambiables; sin embargo, antes de cambiar entre buprenorfina/naloxona y buprenorfina, el médico prescriptor y el paciente deben ponerse de acuerdo con respecto al cambio y se debe supervisar al paciente por si fuera necesario un reajuste de la dosis.

Cambios entre el comprimido sublingual y la película (si procede)

Los pacientes que cambien entre los comprimidos sublinguales de Suboxone y la película de Suboxone deben comenzar con la misma dosis que el medicamento administrado con anterioridad. Sin embargo, puede ser necesario ajustar la dosis al cambiar entre medicamentos. Debido a la biodisponibilidad relativa posiblemente mayor de la película de Suboxone en comparación con los comprimidos sublinguales de Suboxone, se debe supervisar a los pacientes que cambien de los comprimidos sublinguales a la película por si presentan una sobredosis. Se debe supervisar a los pacientes que cambien de la película a los comprimidos sublinguales por si presentan síntomas de abstinencia u otros síntomas indicativos de una infradosificación. En los estudios clínicos, se demostró que la farmacocinética de la película de Suboxone no era siempre similar a las concentraciones respectivas de los comprimidos sublinguales de Suboxone, ni similar a las combinaciones (ver sección 5.2). Si se cambia entre la película de Suboxone y los comprimidos sublinguales de Suboxone, se debe supervisar al paciente por si fuera necesario un reajuste de la dosis. Se desaconseja la combinación de diferentes formulaciones o la alternancia entre formulaciones de película y de comprimidos sublinguales.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se ha establecido la seguridad y eficacia de buprenorfina/naloxona en pacientes mayores de 65 años. No se puede hacer una recomendación posológica.

Insuficiencia hepática

Debido a que en pacientes con insuficiencia hepática la farmacocinética de buprenorfina/naloxona puede estar alterada, se recomiendan dosis iniciales menores y un ajuste cuidadoso de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. Buprenorfina/naloxona está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver las secciones 4.3 y 5.2).

Insuficiencia renal

No se requiere modificar la dosis de buprenorfina/naloxona en pacientes con insuficiencia renal. Se recomienda precaución al administrar dosis a pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de buprenorfina/naloxona en niños menores de 15 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Vía sublingual y/o vía bucal únicamente.

Para la inducción, buprenorfina/naloxona se debe administrar por vía sublingual. Para el tratamiento de mantenimiento, la película de Suboxone se puede administrar por vía bucal y/o por vía sublingual.

No se debe tragar la película. La película se debe poner debajo de la lengua o en el interior de la mejilla hasta que se disuelva por completo. Se recomienda que los pacientes se humedezcan la boca antes de la administración. Los pacientes no deben tragar ni consumir alimentos o bebidas hasta que la película se haya disuelto por completo. No se debe mover la película tras su colocación, y se debe enseñar al paciente la técnica de administración correcta.

Para la administración bucal, se debe poner una película en el interior de la mejilla derecha o izquierda. En caso de necesitar una película adicional para conseguir la dosis prescrita, se debe poner una segunda película en el lado opuesto. La película se debe mantener en el interior de la mejilla hasta que se haya disuelto por completo. En caso de necesitar una tercera película para conseguir la dosis prescrita, se debe poner en el interior de la mejilla derecha o izquierda una vez que las primeras dos películas se hayan disuelto.

Para la administración sublingual, se debe poner una película debajo de la lengua. En caso de necesitar una película adicional para conseguir la dosis prescrita, se debe poner una segunda película debajo de la lengua en el lado opuesto. La película se debe mantener debajo de la lengua hasta que se haya disuelto por completo. En caso de necesitar una tercera película para conseguir la dosis prescrita, se debe poner debajo de la lengua una vez que las primeras dos películas se hayan disuelto.

La dosis diaria se puede conseguir con varias películas de Suboxone de diferentes concentraciones. Estas películas se pueden tomar a la vez o en dos partes divididas. La segunda parte se debe administrar por vía sublingual y/o por vía bucal directamente después de que se haya disuelto la primera parte.

No se deben administrar al mismo tiempo más de dos películas. Asegúrese de que las películas no se solapen.

La película no está diseñada para partirse ni subdividirse en dosis más pequeñas.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

- Insuficiencia respiratoria grave.
- Insuficiencia hepática grave.
- Alcoholismo agudo o *delirium tremens*.
- Administración concomitante de antagonistas opioides (naltrexona, nalmeveno) para el tratamiento de la dependencia del alcohol o de opioides.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Uso indebido, abuso y uso ilícito

Se puede hacer un uso indebido o un abuso de buprenorfina de manera similar a otros opioides, legales o ilícitos. Algunos riesgos del uso indebido y del abuso son sobredosis, propagación de infecciones víricas transmitidas por la sangre o infecciones localizadas y sistémicas, depresión respiratoria y daño hepático. El uso indebido de buprenorfina por alguien que no sea el paciente supone un riesgo adicional de que nuevos drogodependientes que consuman buprenorfina como su principal droga de abuso, y esto puede ocurrir si el paciente distribuye directamente el medicamento para su uso ilícito o si el medicamento no se protege del robo.

El tratamiento subóptimo con buprenorfina/naloxona puede desencadenar un uso indebido del medicamento por parte del paciente, lo que puede llevar a la sobredosis o al abandono del tratamiento. Un paciente que recibe una dosis insuficiente de buprenorfina/naloxona puede continuar respondiendo a los síntomas de abstinencia no controlados mediante la automedicación con opioides, alcohol u otros hipnóticos sedantes como las benzodiazepinas.

Para minimizar el riesgo de uso indebido, abuso y desvío, los médicos deben tomar las precauciones adecuadas en la prescripción y dispensación de buprenorfina, como evitar la prescripción de varias renovaciones de la receta al principio del tratamiento, y llevar a cabo las visitas de seguimiento del paciente con la supervisión clínica adecuada a las necesidades del paciente.

La combinación de buprenorfina y naloxona en Suboxone tiene la finalidad de disuadir el uso indebido y el abuso de buprenorfina. Se espera que el uso indebido de Suboxone por vía intravenosa o intranasal sea menos probable que el de buprenorfina sola, ya que naloxona presente en este medicamento puede precipitar la abstinencia en personas dependientes de heroína, metadona u otros agonistas opioides.

Trastornos respiratorios relacionados con el sueño

Los opioides pueden causar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, incluyendo apnea central del sueño (ACS) e hipoxemia relacionada con el sueño. El uso de opioides aumenta el riesgo de ACS de manera dosis dependiente. Debe considerarse una disminución de la dosis total de opioides en pacientes que presenten ACS

Depresión respiratoria

Se han notificado varios casos de muerte por depresión respiratoria, especialmente cuando buprenorfina se utilizó en combinación con benzodiazepinas (ver sección 4.5) o cuando buprenorfina no se utilizó de acuerdo con la ficha técnica. Asimismo, se han notificado muertes asociadas a la administración concomitante de buprenorfina y otros depresores, como el alcohol u otros opioides. Si se administra buprenorfina a personas no dependientes de opioides, que no toleran los efectos de los opioides, se puede provocar una depresión respiratoria potencialmente mortal.

Este medicamento se debe usar con precaución en pacientes con asma o insuficiencia respiratoria (p. ej., enfermedad pulmonar obstructiva crónica, *cor pulmonale*, disminución de la reserva respiratoria, hipoxia, hipercapnia, depresión respiratoria preexistente o cifoescoliosis [curvatura de la columna vertebral que lleva a una posible dificultad respiratoria]).

Buprenorfina/naloxona puede causar depresión respiratoria grave, posiblemente mortal, en niños y personas no dependientes, en caso de ingestión accidental o deliberada. Se debe advertir a los pacientes de que guarden el sobre de forma segura, que no lo abran nunca con antelación, que lo mantengan fuera del alcance de los niños y de otros miembros de la familia y que no tomen este medicamento en presencia de niños. En caso de ingestión accidental o sospecha de ingestión, se debe poner en contacto inmediatamente con una unidad de urgencias.

Depresión del sistema nervioso central

Buprenorfina/naloxona puede causar somnolencia, especialmente si se toma junto con alcohol o depresores del sistema nervioso central (como benzodiazepinas, tranquilizantes, sedantes o hipnóticos) (ver las secciones 4.5 y 4.7).

Riesgo del uso concomitante de sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados

El uso concomitante de buprenorfina/naloxona y sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados puede producir sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante de estos sedantes se debe reservar a los pacientes que no tienen otras opciones terapéuticas alternativas. Si se decide prescribir buprenorfina/naloxona de forma concomitante con sedantes, se debe utilizar la dosis eficaz más baja de los sedantes y la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible. Se debe realizar un seguimiento estrecho de los pacientes por si presentan signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. A este respecto, se recomienda encarecidamente informar a los pacientes y a sus cuidadores que deben estar atentos a estos síntomas (ver sección 4.5).

Síndrome serotoninérgico

La administración concomitante de Suboxone y otros fármacos serotoninérgicos, como los inhibidores de la MAO, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) o antidepresivos tricíclicos pueden provocar el síndrome serotoninérgico, enfermedad potencialmente mortal (ver sección 4.5).

Si está justificado clínicamente el tratamiento concomitante con otros fármacos serotoninérgicos, se aconseja una observación atenta del paciente, especialmente durante el inicio del tratamiento y los aumentos de dosis.

Los síntomas del síndrome de la serotonina pueden incluir cambios en el estado mental, inestabilidad autonómica, alteraciones neuromusculares o síntomas gastrointestinales.

Si se sospecha un síndrome serotoninérgico, se considerará la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento, dependiendo de la gravedad de los síntomas.

Dependencia

Buprenorfina es un agonista parcial del receptor opioide μ (μ) y la administración crónica produce dependencia de tipo opioide. Los estudios realizados en animales, así como la experiencia clínica, han demostrado que buprenorfina puede producir dependencia, pero a un nivel menor que un agonista completo, p. ej., la morfina.

No se recomienda la interrupción repentina del tratamiento, ya que puede causar un síndrome de abstinencia de inicio tardío.

Hepatitis y efectos hepáticos

Se han notificado casos de daño hepático agudo en adictos dependientes de opioides, tanto en ensayos clínicos como en notificaciones de reacciones adversas posteriores a la comercialización. El espectro de anomalías varía desde aumentos asintomáticos y transitorios de las transaminasas hepáticas hasta notificaciones de casos de insuficiencia hepática, necrosis hepática, síndrome hepatorenal, encefalopatía hepática y muerte. En muchos casos, la presencia de deterioro mitocondrial preexistente (enfermedad genética, anomalías de las enzimas hepáticas, infección por el virus de la hepatitis B o de

la hepatitis C, abuso de alcohol, anorexia, uso concomitante de otros medicamentos potencialmente hepatotóxicos) y el uso continuado de drogas inyectadas pueden desempeñar un papel causal o ser un factor contribuyente. Estos factores subyacentes se deben tener en cuenta antes de prescribir buprenorfina/naloxona y durante el tratamiento. En caso de sospecha de un acontecimiento hepático, se requiere una evaluación biológica y etiológica adicional. En función de los resultados, el medicamento se puede interrumpir con precaución, para prevenir los síntomas de abstinencia y evitar la vuelta al consumo de drogas ilícitas. Si el tratamiento continúa, se debe supervisar estrechamente la función hepática.

Precipitación del síndrome de abstinencia de opioides

Al iniciar el tratamiento con buprenorfina/naloxona, el médico debe ser consciente del perfil agonista parcial de buprenorfina y de que puede precipitar la abstinencia en pacientes dependientes de opioides, especialmente si se administra menos de 6 horas después del último uso de heroína u otros opioides de acción corta, o si se administra menos de 24 horas después de la última dosis de metadona. Se debe supervisar a los pacientes durante el periodo de cambio de buprenorfina o metadona a buprenorfina/naloxona, puesto que se han notificado síntomas de abstinencia. Para evitar la precipitación de la abstinencia, se debe realizar una inducción con buprenorfina/naloxona cuando los signos objetivos de la abstinencia sean evidentes (ver sección 4.2).

Los síntomas de abstinencia también se pueden asociar a una dosificación subóptima.

Insuficiencia hepática

En un estudio poscomercialización se evaluaron los efectos de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de buprenorfina y naloxona. Tanto buprenorfina como naloxona se metabolizan extensamente en el hígado, y se observaron niveles plasmáticos superiores, tanto de buprenorfina como de naloxona, en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave en comparación con los sujetos sanos. Se debe supervisar a los pacientes para detectar signos y síntomas de precipitación de la abstinencia de opioides, toxicidad o sobredosis causadas por un aumento de los niveles de naloxona y/o buprenorfina.

Antes de comenzar el tratamiento, se recomienda efectuar pruebas basales de la función hepática y documentar el estado con respecto a la hepatitis vírica. Los pacientes que dan positivo para la hepatitis vírica, los que reciben medicamentos concomitantes (ver sección 4.5) y/o los que padecen una disfunción hepática tienen mayor riesgo de daño hepático. Se recomienda supervisar periódicamente la función hepática (ver sección 4.4).

Buprenorfina/naloxona se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada (ver las secciones 4.3 y 5.2). El uso de buprenorfina/naloxona en pacientes con insuficiencia hepática grave está contraindicado.

Insuficiencia renal

Puede haber una prolongación de la eliminación renal, ya que el 30 % de la dosis administrada se elimina por vía renal. Los metabolitos de buprenorfina se acumulan en pacientes con insuficiencia renal. Se recomienda precaución al administrar el medicamento a pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) (ver las secciones 4.2 y 5.2).

Inhibidores de CYP3A4

Los medicamentos que inhiben la enzima CYP3A4 pueden dar lugar a un aumento de las concentraciones de buprenorfina. Puede ser necesaria una reducción de la dosis de buprenorfina/naloxona. En los pacientes ya tratados con inhibidores de la CYP3A4 se debe ajustar cuidadosamente la dosis de buprenorfina/naloxona, ya que en estos pacientes puede ser suficiente una dosis reducida (ver sección 4.5).

Efectos de la clase

Los opioides pueden producir hipotensión ortostática en pacientes ambulatorios.

Los opioides pueden aumentar la presión del líquido cefalorraquídeo, lo que puede causar convulsiones. Por tanto, los opioides se deben utilizar con precaución en pacientes con lesión traumática en la cabeza, lesiones intracraneales, otras circunstancias en las que la presión del líquido cefalorraquídeo pueda estar incrementada, o en pacientes con antecedentes de convulsiones.

Los opioides se deben utilizar con precaución en pacientes con hipotensión, hipertrofia de la próstata o estenosis uretral.

La miosis inducida por opioides, los cambios en el nivel de conciencia o los cambios en la percepción del dolor como síntoma de la enfermedad pueden interferir en la evaluación del paciente o dificultar el diagnóstico o la evolución clínica de la enfermedad concomitante.

Los opioides se deben utilizar con precaución en pacientes con mixedema, hipotiroidismo o insuficiencia de la corteza suprarrenal (p. ej., enfermedad de Addison).

Se ha demostrado que los opioides aumentan la presión intracoleocal, y se deben utilizar con precaución en pacientes con disfunción de las vías biliares.

Los opioides se deben administrar con precaución en pacientes de edad avanzada o debilitados.

El uso concomitante de inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) podría intensificar los efectos opioides, si se tiene en cuenta la experiencia con morfina (ver sección 4.5).

Excipientes

Este medicamento contiene maltitol líquido. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene amarillo anaranjado S (E-110). El amarillo anaranjado S puede provocar reacciones de tipo alérgico.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por película; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Población pediátrica

Uso en los adolescentes (de 15 a <18 años de edad)

Debido a la falta de datos en adolescentes (de 15 a <18 años de edad), se debe supervisar de forma más estrecha a los pacientes de este grupo de edad durante el tratamiento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Buprenorfina/naloxona no se debe tomar junto con:

- Bebidas alcohólicas ni medicamentos que contienen alcohol, ya que el alcohol aumenta el efecto sedante de buprenorfina (ver sección 4.7).

Buprenorfina/naloxona se debe usar con precaución cuando se administra junto con:

- Sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados.
El uso concomitante de opioides con sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido al efecto depresor aditivo en el sistema nervioso central. Se debe limitar la dosis y la duración del uso concomitante de los sedantes (ver sección 4.4). Se debe advertir a los pacientes de que es sumamente peligroso autoadministrarse benzodiazepinas no recetadas mientras se está tomando

este producto, y también se les debe advertir de que usen las benzodiazepinas simultáneamente con este producto solo siguiendo las instrucciones del médico (ver sección 4.4).

- El uso concomitante de Suboxone con gabapentinoides (gabapentina y pregabalina) puede producir depresión respiratoria, hipotensión, sedación profunda, coma o muerte (ver sección 4.4).
- Otros depresores del sistema nervioso central, otros derivados de opioides (p. ej., metadona, analgésicos y antitusígenos), ciertos antidepresivos, sedantes antagonistas del receptor H₁, barbitúricos, ansiolíticos distintos de las benzodiazepinas, neurolépticos, clonidina y sustancias relacionadas; estas combinaciones aumentan la depresión del sistema nervioso central. La disminución en el nivel de alerta puede hacer que la conducción y el uso de máquinas sean peligrosos.
- Además, puede resultar difícil conseguir una analgesia adecuada al administrar un agonista opioide completo en pacientes que reciben buprenorfina/naloxona. Por tanto, existe la posibilidad de sobredosis con un agonista completo, especialmente cuando se intenta mitigar los efectos agonistas parciales de buprenorfina, o cuando disminuyen los niveles plasmáticos de buprenorfina.
- Medicamentos serotoninérgicos, como inhibidores de la MAO, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) o antidepresivos tricíclicos, ya que aumenta el riesgo de síndrome serotoninérgico, enfermedad potencialmente mortal (ver sección 4.4).
- Naltrexona y nalmefeno son antagonistas de opioides que pueden bloquear los efectos farmacológicos de buprenorfina. La administración concomitante durante el tratamiento con buprenorfina/naloxona está contraindicada debido a la interacción potencialmente peligrosa, que puede precipitar una aparición repentina de síntomas intensos y prolongados de abstinencia de opioides (ver sección 4.3).
- Inhibidores de CYP3A4: un estudio de interacción de buprenorfina con ketoconazol (un inhibidor potente de CYP3A4) produjo un aumento de la C_{máx} y del AUC (área bajo la curva) de buprenorfina (aproximadamente del 50 % y 70 %, respectivamente) y, en menor medida, de norbuprenorfina. Se debe supervisar estrechamente a los pacientes que reciben Suboxone, y puede ser necesario reducir la dosis si se combina con inhibidores potentes de CYP3A4 (p. ej., inhibidores de la proteasa como ritonavir, nelfinavir o indinavir, o antifúngicos azólicos como ketoconazol o itraconazol, y antibióticos macrólidos).
- Inductores de CYP3A4: El uso concomitante de inductores de CYP3A4 con buprenorfina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de buprenorfina, lo que podría provocar un tratamiento subóptimo de la dependencia de opioides con buprenorfina. Se recomienda supervisar estrechamente a los pacientes que reciben buprenorfina/naloxona si se administran simultáneamente inductores (como fenobarbital, carbamazepina, fenitoína o rifampicina). Puede ser necesario ajustar la dosis de buprenorfina o del inductor de CYP3A4.
- El uso concomitante de inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) podría intensificar los efectos de los opioides, si se tiene en cuenta la experiencia con la morfina.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de buprenorfina/naloxona en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos.

Hacia el final del embarazo, buprenorfina puede inducir depresión respiratoria en el recién nacido, incluso después de un breve periodo de administración. La administración prolongada de buprenorfina durante los tres últimos meses del embarazo puede causar síndrome de abstinencia en el recién nacido (p. ej., hipertensión, temblor neonatal, agitación neonatal, mioclonos o convulsiones). Por lo general, el síndrome suele retrasarse de varias horas a varios días después del nacimiento.

Debido a la larga semivida de buprenorfina, se debe considerar la supervisión del neonato durante varios días tras el final del embarazo, para evitar el riesgo de depresión respiratoria o síndrome de abstinencia en los neonatos.

Además, el médico debe evaluar el uso de buprenorfina/naloxona durante el embarazo. Buprenorfina/naloxona solo se debe utilizar durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Se desconoce si naloxona se excreta en la leche materna. Buprenorfina y sus metabolitos se excretan en la leche materna. Se ha observado que buprenorfina inhibe la lactancia en ratas. Por lo tanto, debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con Suboxone.

Fertilidad

Los estudios en animales han mostrado una reducción de la fertilidad de las hembras a dosis altas (exposición sistémica >2,4 veces la exposición en el ser humano a la dosis máxima recomendada de 24 mg de buprenorfina, basada en el AUC) (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de buprenorfina/naloxona sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es de pequeña a moderada cuando se administra a los pacientes dependientes de opioides. Este medicamento puede causar somnolencia, mareo o trastornos del pensamiento, especialmente durante el tratamiento de inducción y el ajuste de la dosis. Si se toma junto con alcohol o depresores del sistema nervioso central, es probable que el efecto sea más pronunciado (ver las secciones 4.4 y 4.5).

Se debe advertir a los pacientes sobre la conducción o la utilización de maquinaria peligrosa en caso de que buprenorfina/naloxona afecte de forma adversa a su capacidad para realizar dichas actividades.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificadas con más frecuencia durante los estudios clínicos pivotaes fueron estreñimiento y síntomas habitualmente relacionados con la abstinencia de fármacos (es decir, insomnio, cefalea, náuseas, hiperhidrosis y dolor). Algunas notificaciones de convulsiones, vómitos, diarrea y valores elevados en las pruebas de la función hepática se consideraron graves.

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificadas con más frecuencia asociadas a la administración sublingual o bucal de buprenorfina/naloxona fueron hipoestesia oral y eritema de la mucosa oral, respectivamente. Otras reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificadas en más de un paciente fueron estreñimiento, glosodinia y vómitos.

Tabla de reacciones adversas

Se incluyen también las reacciones adversas notificadas durante la vigilancia poscomercialización.

La frecuencia de las posibles reacciones adversas que se enumeran a continuación se define usando la siguiente convención:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificadas en los ensayos clínicos y en el seguimiento poscomercialización de buprenorfina/naloxona

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
<i>Infecciones e infestaciones</i>		influenza, infección, faringitis, rinitis.	infección del tracto urinario, infección vaginal.	
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>			anemia, leucocitosis, leucopenia, linfadenopatía, trombocitopenia.	
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>			hipersensibilidad.	shock anafiláctico.
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>			apetito disminuido, hiperglucemia, hiperlipidemia, hipoglucemia.	
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	insomnio.	ansiedad, depresión, libido disminuida, nerviosismo, pensamiento anormal.	sueños anormales, agitación, apatía, despersonalización, dependencia de drogas, estado de ánimo eufórico, hostilidad.	alucinación.
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	cefalea.	migraña, mareo, hipertonía, parestesia, somnolencia.	amnesia, alteración de la atención, hiperquinesia, crisis, trastorno del habla, temblor.	encefalopatía hepática, síncope.
<i>Trastornos oculares</i>		ambliopía, trastorno lagrimal.	conjuntivitis, miosis, visión borrosa.	
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>				vértigo.
<i>Trastornos cardiacos</i>			angina de pecho, bradicardia, infarto de miocardio, palpitaciones, taquicardia.	

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos vasculares</i>		hipertensión, vasodilatación.	hipotensión.	hipotensión ortostática.
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>		tos.	asma, disnea, bostezos.	broncoespasmo, depresión respiratoria.
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	estreñimiento, náuseas.	dolor abdominal, diarrea, dispepsia, flatulencia, eritema de la mucosa oral, vómitos.	hipoestesia oral, glosodinia, ulceración de la boca, edema de la boca, dolor oral, parestesia oral, decoloración de la lengua.	glositis, estomatitis, caries dental.
<i>Trastornos hepatobiliares</i>		función hepática anormal.		hepatitis, hepatitis aguda, ictericia, necrosis hepática. síndrome hepatorenal.
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	hiperhidrosis.	prurito, erupción, urticaria.	acné, alopecia, dermatitis exfoliativa, piel seca, masa cutánea.	angioedema.
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>		dolor de espalda, artralgia, espasmos musculares, mialgia.	artritis.	
<i>Trastornos renales y urinarios</i>		anormalidad de la orina.	albuminuria, disuria, hematuria, nefrolitiasis, retención urinaria.	
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>		disfunción eréctil.	amenorrea, trastorno de la eyaculación, menorragia, metrorragia.	
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	síndrome de abstinencia de fármacos.	astenia, dolor torácico, escalofríos, pirexia, malestar, dolor, edema periférico.	hipotermia.	síndrome de abstinencia de fármacos en neonatos.
<i>Exploraciones complementarias</i>		prueba de función hepática anormal, peso disminuido.	creatinina en sangre elevada.	transaminasa elevada.

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
<i>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</i>		lesión traumática.	golpe de calor, intoxicación (envenenamiento).	

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

En los casos de uso indebido del medicamento por vía intravenosa, algunas de las reacciones adversas se atribuyeron al uso indebido más que al medicamento, e incluyen reacciones locales, en ocasiones infecciosas (absceso, celulitis), hepatitis aguda potencialmente grave y otras infecciones como neumonía o endocarditis (ver sección 4.4).

En pacientes que presentan una dependencia del fármaco marcada, la administración inicial de buprenorfina puede producir un síndrome de abstinencia de fármacos similar al que se asocia a naloxona (ver las secciones 4.2 y 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Síntomas

La depresión respiratoria, como consecuencia de la depresión del sistema nervioso central, es el síntoma principal que requiere intervención en caso de sobredosis, ya que puede llevar a un paro respiratorio y a la muerte. Los signos de sobredosis pueden incluir también somnolencia, ambliopía, miosis, hipotensión, náuseas, vómitos y/o trastornos del habla.

Manejo

Se deben adoptar medidas de apoyo generales, incluida la supervisión estrecha del estado respiratorio y cardíaco del paciente. Se deben implementar el tratamiento sintomático de la depresión respiratoria y medidas habituales de cuidados intensivos. Se deben asegurar unas vías respiratorias permeables y ventilación asistida o controlada. Se debe trasladar al paciente a un entorno en el que se disponga de instalaciones de reanimación completas.

Si el paciente vomita, se debe tener cuidado para evitar la aspiración del vómito.

Se recomienda el uso de un antagonista de opioides (es decir, naloxona), a pesar del efecto modesto que puede tener para revertir los síntomas respiratorios de buprenorfina, en comparación con sus efectos sobre los agonistas de opioides completos.

Si se utiliza naloxona, se debe tener en cuenta la duración prolongada de la acción de buprenorfina al determinar la duración del tratamiento y la vigilancia médica necesaria para revertir los efectos de una sobredosis. Naloxona se puede eliminar más rápidamente que buprenorfina, lo que hace posible que vuelvan a aparecer los síntomas de sobredosis de buprenorfina controlados previamente. Por ello, puede ser necesaria una perfusión continuada. Si no es posible la perfusión, se pueden necesitar dosis

repetidas de naloxona. Las velocidades de la perfusión intravenosa continuada se deben ajustar en función de la respuesta del paciente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros fármacos activos sobre el sistema nervioso, fármacos usados en desórdenes adictivos, código ATC: N07BC51.

Mecanismo de acción

Buprenorfina es un agonista parcial/antagonista de opioides, que se une a los receptores opioides μ y κ (kappa) del cerebro. Su actividad en el tratamiento de mantenimiento con opioides se atribuye a sus propiedades lentamente reversibles con los receptores μ opioides que, durante un periodo prolongado, podrían minimizar la necesidad de drogas por parte de los pacientes adictos.

Durante los estudios de farmacología clínica en personas dependientes de opioides se observaron efectos techo de los agonistas opioides.

Naloxona es un antagonista de los receptores μ opioides. Cuando se administra por vía oral o sublingual en las dosis habituales a pacientes que experimentan abstinencia de opioides, naloxona presenta un efecto farmacológico pequeño o nulo debido a su metabolismo de primer paso casi completo. Sin embargo, cuando se administra por vía intravenosa a personas dependientes de opioides, la presencia de naloxona en Suboxone produce unos marcados efectos antagonistas de opioides y abstinencia de opioides, dificultando así el abuso por vía intravenosa.

Eficacia clínica y seguridad

Los datos de eficacia y seguridad de buprenorfina/naloxona proceden principalmente de un ensayo clínico de un año de duración, que incluye una comparación aleatorizada, doble ciego, de 4 semanas de duración, de buprenorfina/naloxona, buprenorfina sola y placebo, seguida de un estudio de seguridad de buprenorfina/naloxona de 48 semanas de duración. En este ensayo, a 326 heroinómanos fueron asignados aleatoriamente a 16 mg diarios de buprenorfina/naloxona, 16 mg diarios de buprenorfina o placebo. Para los sujetos aleatorizados a cualquiera de los tratamientos activos, la administración comenzó con 8 mg de buprenorfina el día 1, y después 16 mg (dos dosis de 8 mg) de buprenorfina el día 2. El día 3, los sujetos aleatorizados a recibir buprenorfina/naloxona fueron cambiados al comprimido combinado. Los sujetos fueron observados todos los días en la clínica (de lunes a viernes) para administrar la dosis y realizar evaluaciones de la eficacia. Se proporcionaron dosis para llevar a casa para los fines de semana. La comparación principal del estudio consistió en evaluar la eficacia de buprenorfina y de buprenorfina/naloxona individualmente frente a un placebo. El porcentaje de muestras de orina tomadas tres veces por semana que dieron un resultado negativo para opioides no pertenecientes al estudio fue estadísticamente superior tanto para buprenorfina/naloxona frente a placebo ($p < 0,0001$) como para buprenorfina frente a placebo ($p < 0,0001$).

En un estudio doble ciego, con doble simulación y de grupos paralelos para comparar una solución etanólica de buprenorfina frente a un agonista completo como control activo, 162 sujetos fueron aleatorizados para recibir la solución etanólica sublingual de buprenorfina, a una dosis de 8 mg/día (una dosis que es aproximadamente comparable a una dosis de 12 mg/día de buprenorfina/naloxona), o dos dosis relativamente bajas de control activo, una de las cuales era lo suficientemente baja como para servir de alternativa al placebo, durante una fase de inducción de 3 a 10 días, una fase de mantenimiento de 16 semanas y una fase de desintoxicación de 7 semanas. Buprenorfina se ajustó a la dosis de mantenimiento en el día 3; las dosis de control activo se ajustaron más gradualmente. Según la tasa de retención en el tratamiento y el porcentaje de muestras de orina recogidas tres veces por semana con un resultado negativo para opioides no pertenecientes al estudio, buprenorfina fue más eficaz que la dosis baja del control, a la hora de mantener a los heroinómanos en el tratamiento y

reducir su consumo de opioides durante el tratamiento. La eficacia de 8 mg de buprenorfina al día fue similar a la de la dosis moderada de control activo, pero no se demostró la equivalencia.

En un estudio controlado, aleatorizado y multicéntrico, 92 pacientes recibieron películas de Suboxone o comprimidos sublinguales de Suboxone tras un periodo de preinclusión de 7 días con comprimidos sublinguales de Suboxone. Los comprimidos sublinguales tardaron una media de 4 minutos en disolverse visiblemente y la película sublingual tardó una media de 3 minutos en disolverse. En cuanto a la posibilidad de sacarse de la boca las películas tomadas por vía sublingual, se demostró que, a los 30 segundos de aplicar una sola película, ninguno de los participantes del estudio podía sacarse parte o toda la película. Sin embargo, al administrar 2 películas o más, los participantes del estudio tenían mayor probabilidad de poder sacarse parte o toda la película tras 30 segundos. No se deben administrar al mismo tiempo más de dos películas (ver sección 4.2).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Buprenorfina

Absorción

Buprenorfina, cuando se toma por vía oral, se somete a un metabolismo de primer paso con N-desalquilación y glucuroconjugación en el intestino delgado y el hígado. Por lo tanto, el uso de este medicamento por vía oral es inadecuado.

Los niveles plasmáticos de buprenorfina aumentaron al aumentar la dosis sublingual de buprenorfina/naloxona. Hubo una gran variabilidad entre pacientes en los niveles plasmáticos de buprenorfina, pero la variabilidad en los mismos sujetos fue baja.

Tabla 2. Parámetros farmacocinéticos (media ± DE) de buprenorfina y naloxona tras la administración sublingual de la película de Suboxone

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

*No hay datos para la película de la concentración de 4 mg/1 mg; en términos de su composición, es proporcional a la película de la concentración de 2 mg/0,5 mg y tiene el mismo tamaño que 2 películas de la concentración de 2 mg/0,5 mg.

Tabla 3. Cambios en los parámetros farmacocinéticos de las películas de Suboxone administradas por vía sublingual o bucal en comparación con los comprimidos sublinguales de Suboxone

Dosis	Parámetro FC	Aumento de buprenorfina			Parámetro FC	Aumento de naloxona		
		Película sublingual comparada con comprimido sublingual	Película bucal comparada con comprimido sublingual	Película bucal comparada con película sublingual		Película sublingual comparada con comprimido sublingual	Película bucal comparada con comprimido sublingual	Película bucal comparada con película sublingual
1 × 2 mg /0,5 mg	C _{máx}	22 %	25 %	-	C _{máx}	-	-	-
	AUC _{0-últ}	-	19 %	-	AUC _{0-últ}	-	-	-
2 × 2 mg /0,5 mg	C _{máx}	-	21 %	21 %	C _{máx}	-	17 %	21 %
	AUC _{0-últ}	-	23 %	16 %	AUC _{0-últ}	-	22 %	24 %
1 × 8 mg /2 mg	C _{máx}	28 %	34 %	-	C _{máx}	41 %	54 %	-
	AUC _{0-últ}	20 %	25 %	-	AUC _{0-últ}	30 %	43 %	-
1 × 12 mg /3 mg	C _{máx}	37 %	47 %	-	C _{máx}	57 %	72 %	9 %
	AUC _{0-últ}	21 %	29 %	-	AUC _{0-últ}	45 %	57 %	-
1 × 8 mg /2 mg más 2 × 2 mg /0,5 mg	C _{máx}	-	27 %	13 %	C _{máx}	17 %	38 %	19 %
	AUC _{0-últ}	-	23 %	-	AUC _{0-últ}	-	30 %	19 %

Nota 1. «-» representa sin cambios cuando los intervalos de confianza del 90 % de las razones de la media geométrica de los valores de la C_{máx} y el AUC_{0-últ} están dentro de los límites del 80 % al 125 %.

Nota 2. No hay datos para la película de la concentración de 4 mg/1 mg; en términos de su composición, es proporcional a la película de la concentración de 2 mg/0,5 mg y tiene el mismo tamaño que 2 películas de concentración 2 mg/0,5 mg.

Distribución

Después de la absorción de buprenorfina se produce una fase de distribución rápida (semivida de distribución de 2 a 5 horas).

Buprenorfina es altamente lipofílica, lo que hace que atraviese rápidamente la barrera hematoencefálica.

Un 96 % aproximadamente de buprenorfina se une a las proteínas, principalmente a la albúmina y betaglobulina.

Biotransformación

Buprenorfina se metaboliza principalmente mediante N-desalquilación por CYP3A4 en los microsomas hepáticos. La molécula original y el metabolito desalquilado principal, norbuprenorfina, se someten posteriormente a glucuronidación. Norbuprenorfina se une a los receptores opioides *in vitro*; sin embargo, se desconoce si norbuprenorfina contribuye al efecto global de buprenorfina/naloxona.

Eliminación

La eliminación de buprenorfina es biexponencial o triexponencial. En la Tabla 2 se presenta la semivida de eliminación terminal media del plasma.

Buprenorfina se excreta en las heces (~70 %) mediante excreción biliar de los metabolitos glucuroconjugados, y el resto (~30 %) se excreta en la orina.

Linealidad/No linealidad

La C_{máx} y el AUC de buprenorfina aumentaron de forma lineal al aumentar la dosis (en el rango de 4 a 16 mg), aunque el aumento no fue directamente proporcional a la dosis.

Naloxona

Absorción

Las concentraciones plasmáticas máximas medias de naloxona fueron demasiado bajas para evaluar la proporcionalidad de la dosis, y en siete de los ocho sujetos analizados que tenían niveles plasmáticos de naloxona por encima del límite de cuantificación (0,05 ng/ml) no se detectó naloxona 2 horas después de la dosis.

No se ha demostrado que naloxona afecte a la farmacocinética de buprenorfina, y tanto los comprimidos sublinguales de buprenorfina como la película sublingual de buprenorfina/naloxona proporcionan concentraciones plasmáticas similares de buprenorfina.

Distribución

Un 45 % aproximadamente de naloxona se une a las proteínas, principalmente a la albúmina.

Biotransformación

Naloxona se metaboliza en el hígado, principalmente mediante conjugación glucurónida, y se excreta en la orina.

Naloxona se somete a glucuronidación directa a naloxona 3-glucurónido, así como N-desalquilación y reducción del grupo 6-oxo.

Eliminación

Naloxona se excreta en la orina, con una semivida de eliminación media del plasma que varía entre 2 y 12 horas.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal

La eliminación renal desempeña un papel relativamente pequeño (~30 %) en el aclaramiento total de buprenorfina/naloxona. No se requiere modificar la dosis según la función renal, pero se recomienda precaución al administrar a los pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.3).

Insuficiencia hepática

En un estudio poscomercialización se evaluó el efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de buprenorfina. En la Tabla 4 se resumen los resultados de un ensayo clínico en el que se determinó la exposición de buprenorfina y naloxona tras administrar un comprimido sublingual de 2,0/0,5 mg de buprenorfina/naloxona en sujetos sanos y en sujetos con diversos grados de insuficiencia hepática.

Tabla 4. Efectos de la insuficiencia hepática en los parámetros farmacocinéticos de buprenorfina y naloxona tras la administración de Suboxone (cambio con respecto a sujetos sanos)

Parámetro FC	Insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A) (n = 9)	Insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B) (n = 8)	Insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C) (n = 8)
Buprenorfina			
C _{máx}	Aumento de 1,2 veces	Aumento de 1,1 veces	Aumento de 1,7 veces
AUC _{últ}	Similar al control	Aumento de 1,6 veces	Aumento de 2,8 veces
Naloxona			
C _{máx}	Similar al control	Aumento de 2,7 veces	Aumento de 11,3 veces
AUC _{últ}	Aumento de 0,2 veces	Aumento de 3,2 veces	Aumento de 14,0 veces

En general, la exposición plasmática de buprenorfina aumentó aproximadamente 3 veces en pacientes con insuficiencia hepática grave, mientras que la exposición plasmática de naloxona aumentó 14 veces en pacientes con insuficiencia hepática grave.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Se ha investigado la combinación de buprenorfina y naloxona en estudios de toxicidad a dosis únicas y repetidas (hasta 90 días en las ratas) en animales. No se ha observado un aumento sinérgico de la toxicidad. Los efectos adversos se basaron en la actividad farmacológica conocida de las sustancias agonistas y/o antagonistas opioides.

La combinación (4:1) de clorhidrato de buprenorfina y clorhidrato de naloxona no fue mutagénica en un ensayo de mutación bacteriana (prueba de Ames), y no fue clastogénica en un ensayo citogenético *in vitro* en linfocitos humanos ni en una prueba de micronúcleos intravenosos en la rata.

Los estudios de reproducción mediante la administración oral de buprenorfina:naloxona (proporción 1:1) indicaron que se produce embrioletalidad en ratas en presencia de toxicidad materna a todas las dosis. La dosis más baja estudiada representaba múltiplos de exposición de 1x en el caso de buprenorfina y de 5x en el caso de naloxona, a la dosis terapéutica máxima en seres humanos, calculada en mg/m². No se observó toxicidad para el desarrollo en conejos a dosis tóxicas para la madre. Además, no se observó teratogenia en ratas ni conejos. No se ha realizado ningún estudio periposnatal con buprenorfina/naloxona; sin embargo, la administración por vía oral de buprenorfina a dosis altas a las madres durante la gestación y la lactancia dio lugar a un parto difícil (posiblemente debido al efecto sedante de buprenorfina), una mortalidad neonatal elevada y un ligero retraso en el desarrollo de algunas funciones neurológicas (reflejo de enderezamiento superficial y respuesta de sobresalto) en las ratas recién nacidas.

La administración de buprenorfina/naloxona en la dieta de la rata, a niveles de dosis de 500 ppm o mayores, produjo una disminución de la fertilidad, demostrada por una reducción de las tasas de concepción de las hembras. Una dosis de 100 ppm en la dieta (exposición estimada de aproximadamente 2,4 veces mayor en el caso de buprenorfina a una dosis para seres humanos de 24 mg de buprenorfina/naloxona basada en el AUC, las concentraciones plasmáticas de naloxona fueron inferiores al límite de detección en las ratas) no tuvo ningún efecto adverso en la fertilidad en las hembras.

Se realizó un estudio de carcinogenicidad con buprenorfina/naloxona en las ratas, a dosis de 7 mg/kg/día, 30 mg/kg/día y 120 mg/kg/día, con múltiplos de exposición estimados de 3 a 75 veces, basados en una dosis sublingual diaria en seres humanos de 16 mg, calculada en mg/m². En todos los grupos de dosis se observaron aumentos estadísticamente significativos en la incidencia de adenomas benignos de células intersticiales (células de Leydig) del testículo.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Macrogol
Maltitol líquido
Aroma natural de lima
Hipromelosa
Ácido cítrico
Acesulfamo de potasio
Citrato de sodio
Amarillo anaranjado S (E-110)

Tinta de impresión
Propilenglicol (E-1520)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25 °C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Las películas se envasan en sobres individuales a prueba de niños que constan de cuatro capas compuestas de tereftalato de polietileno (PET), polietileno de baja densidad (LDPE), papel de aluminio y polietileno de baja densidad (LDPE), termoselladas en los bordes.

Envases: 7 × 1, 14 × 1 y 28 × 1 películas sublinguales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublin 2
D02 DK44
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Suboxone 2 mg/0,5 mg película sublingual

EU/1/06/359/007 7 × 1 película sublingual

EU/1/06/359/008 14 × 1 película sublingual

EU/1/06/359/009 28 × 1 película sublingual

Suboxone 4 mg/1 mg película sublingual

EU/1/06/359/010 7 × 1 película sublingual

EU/1/06/359/011 14 × 1 película sublingual

EU/1/06/359/012 28 × 1 película sublingual

Suboxone 8 mg/2 mg película sublingual

EU/1/06/359/013 7 × 1 película sublingual

EU/1/06/359/014 14 × 1 película sublingual

EU/1/06/359/015 28 × 1 película sublingual

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 26/septiembre/2006

Fecha de la última renovación: 16/septiembre/2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublin 2
D02 DK44
Irlanda

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica especial y restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPs)

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quarter, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de gestión de riesgos (PGR)

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE DE 7 y 28 COMPRIMIDOS DE DOSIS DE 2 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido sublingual contiene 2 mg de buprenorfina (como clorhidrato) y 0,5 mg de naloxona (como clorhidrato dihidratado).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene monohidrato de lactosa.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

7 comprimidos sublinguales
28 comprimidos sublinguales

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía sublingual.
No ingerir.
Mantener el comprimido debajo de la lengua hasta que se disuelva.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublin 2
D02 DK44
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Suboxone 2 mg/0,5 mg comprimidos sublinguales

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

ENVASE DE 7 y 28 COMPRIMIDOS DE DOSIS DE 2 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Indivior Europe Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE DE 7 y 28 COMPRIMIDOS DE DOSIS DE 8 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Suboxone 8 mg/2 mg comprimidos sublinguales
buprenorfina/naloxona

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido sublingual contiene 8 mg de buprenorfina como clorhidrato de buprenorfina y 2 mg de naloxona como clorhidrato de naloxona dihidratado.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene monohidrato de lactosa.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

7 comprimidos sublinguales
28 comprimidos sublinguales

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía sublingual.
No ingerir.
Mantener el comprimido debajo de la lengua hasta que se disuelva.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublin 2
D02 DK44
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Suboxone 8 mg/2 mg comprimidos sublinguales

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

ENVASE DE 7 y 28 COMPRIMIDOS DE DOSIS DE 8 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Suboxone 8 mg/2 mg comprimidos sublinguales
buprenorfina/naloxona

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Indivior Europe Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE DE 7 y 28 COMPRIMIDOS DE DOSIS DE 16 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Suboxone 16 mg/4 mg comprimidos sublinguales
buprenorfina/naloxona

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido sublingual contiene 16 mg de buprenorfina (como clorhidrato) y 4 mg de naloxona (como clorhidrato dihidratado).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene monohidrato de lactosa.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

7 comprimidos sublinguales
28 comprimidos sublinguales

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía sublingual.
No ingerir.
Mantener el comprimido debajo de la lengua hasta que se disuelva.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublin 2
D02 DK44
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Suboxone 16 mg/4 mg comprimidos sublinguales

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

ENVASE DE 7 y 28 COMPRIMIDOS DE DOSIS DE 16 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Suboxone 16 mg/4 mg comprimidos sublinguales
buprenorfina/naloxona

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Indivior Europe Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada película contiene 2 mg de buprenorfina (como clorhidrato) y 0,5 mg de naloxona (como clorhidrato dihidratado).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene maltitol líquido y amarillo anaranjado S (E-110)
Ver el prospecto para mayor información

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Película sublingual

7 × 1 películas sublinguales
14 × 1 películas sublinguales
28 × 1 películas sublinguales

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía sublingual y/o vía bucal únicamente.
No tragar ni masticar.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 25 °C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublín 2
D02 DK44
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Suboxone 2 mg/0,5 mg película sublingual

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

SOBRE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

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

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Vía sublingual y/o vía bucal

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1 película sublingual

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Suboxone 4 mg/1 mg película sublingual
buprenorfina/naloxona

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada película contiene 4 mg de buprenorfina (como clorhidrato) y 1 mg de naloxona (como clorhidrato dihidratado).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene maltitol líquido y amarillo anaranjado S (E-110)
Ver el prospecto para mayor información

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Película sublingual

7 × 1 películas sublinguales
14 × 1 películas sublinguales
28 × 1 películas sublinguales

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía sublingual y/o vía bucal únicamente.
No tragar ni masticar.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 25 °C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublín 2
D02 DK44
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Suboxone 4 mg/1 mg película sublingual

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

SOBRE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

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

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Vía sublingual y/o vía bucal

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1 película sublingual

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Suboxone 8 mg/2 mg película sublingual
buprenorfina/naloxona

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada película contiene 8 mg de buprenorfina (como clorhidrato) y 2 mg de naloxona (como clorhidrato dihidratado).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene maltitol líquido y amarillo anaranjado S (E-110)
Ver el prospecto para mayor información

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Película sublingual

7 × 1 películas sublinguales
14 × 1 películas sublinguales
28 × 1 películas sublinguales

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía sublingual y/o vía bucal únicamente.
No tragar ni masticar.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 25 °C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublín 2
D02 DK44
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Suboxone 8 mg/2 mg película sublingual

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

SOBRE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

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

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Vía sublingual y/o vía bucal

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1 película sublingual

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Suboxone 12 mg/3 mg película sublingual
buprenorfina/naloxona

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada película contiene 12 mg de buprenorfina (como clorhidrato) y 3 mg de naloxona (como clorhidrato dihidratado).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene maltitol líquido y amarillo anaranjado S (E-110)
Ver el prospecto para mayor información

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Película sublingual

7 × 1 películas sublinguales
14 × 1 películas sublinguales
28 × 1 películas sublinguales

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía sublingual y/o vía bucal únicamente.
No tragar ni masticar.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 25 °C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublín 2
D02 DK44
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Suboxone 12 mg/3 mg película sublingual

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

SOBRE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

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

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Vía sublingual y/o vía bucal

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1 película sublingual

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Suboxone 2 mg/0,5 mg comprimidos sublinguales

Suboxone 8 mg/2 mg comprimidos sublinguales

Suboxone 16 mg/4 mg comprimidos sublinguales

buprenorfina/naloxona

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Suboxone y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Suboxone
3. Cómo tomar Suboxone
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Suboxone
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Suboxone y para qué se utiliza

Suboxone se utiliza para tratar la dependencia de opioides (narcóticos), como la heroína o la morfina, en drogadictos que han dado su conformidad para ser tratados por su adicción. Suboxone se utiliza en **adultos y adolescentes mayores de 15 años** que también están recibiendo apoyo médico, social y psicológico.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Suboxone

No tome Suboxone

- si es alérgico a buprenorfina, naloxona o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6);
- si padece **problemas respiratorios graves**;
- si padece **problemas graves de hígado**;
- si sufre una **intoxicación etílica** o si padece temblores, sudoración, ansiedad, confusión o alucinaciones causadas por el alcohol;
- si está **tomando naltrexona o nalmefeno** para el tratamiento de la dependencia del alcohol o de opioides.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Suboxone si tiene:

- asma u otros problemas respiratorios;
- problemas de hígado como hepatitis;
- tensión arterial baja;
- una lesión traumática en la cabeza o una enfermedad cerebral recientes;
- un trastorno urinario (especialmente asociado a un aumento del tamaño de la próstata en

- hombres);
- una enfermedad de riñón;
- problemas de tiroides;
- un trastorno de la corteza suprarrenal (p. ej., enfermedad de Addison);
- depresión u otras enfermedades que se tratan con antidepresivos. El uso de estos medicamentos junto con Suboxone puede provocar síndrome serotoninérgico, una enfermedad potencialmente mortal (ver “Otros medicamentos y Suboxone”).

Aspectos importantes que se deben tener en cuenta:

- En caso de ingestión accidental o sospecha de ingestión, se debe poner en contacto inmediatamente con una unidad de urgencias.
- **Control adicional**
Si tiene más de 65 años, puede que su médico le controle más estrechamente.
- **Uso indebido y abuso**
Este medicamento puede ser un objetivo para las personas que abusan de los medicamentos con receta y debe mantenerse en un lugar seguro para protegerlo del robo (ver sección 5). **No dé este medicamento a ninguna otra persona. Puede causarle la muerte u otro tipo de daños.**
- **Problemas respiratorios**
Algunas personas han fallecido por insuficiencia respiratoria (incapacidad para respirar) porque han utilizado buprenorfina de forma indebida o la tomaron junto con otros depresores del sistema nervioso central, como el alcohol, las benzodiazepinas (tranquilizantes) u otros opioides.

Este medicamento puede provocar depresión respiratoria (dificultad para respirar) grave, posiblemente mortal, en niños y personas no dependientes si lo ingieren de forma accidental o intencionada.
- **Trastornos respiratorios relacionados con el sueño**
Suboxone puede causar trastornos respiratorios relacionados con el sueño tales como apnea de sueño (pausas respiratorias durante el sueño) e hipoxemia relacionada con el sueño (niveles bajos de oxígeno en sangre). Los síntomas pueden incluir pausas respiratorias durante el sueño, despertares nocturnos debidos a la dificultad para respirar, dificultad para mantener el sueño o somnolencia excesiva durante el día. Contacte con su médico si usted u otra persona observa estos síntomas. Su médico podría considerar una reducción de la dosis.
- **Dependencia**
Este medicamento puede causar dependencia.
- **Síntomas de abstinencia**
Este medicamento puede causar síntomas de abstinencia a los opioides si lo toma demasiado pronto después de usar opioides. Debe dejar que transcurran al menos 6 horas después de usar un opioide de acción corta (p. ej., morfina, heroína) o al menos 24 horas después de usar un opioide de acción prolongada, como la metadona.

Este medicamento también puede causar síntomas de abstinencia si deja de tomarlo de manera repentina. Ver sección 3 “Si interrumpe el tratamiento”.
- **Afectación del hígado**
Se han descrito casos de afectación del hígado después de tomar Suboxone, especialmente cuando se hace un uso indebido del medicamento. Podría deberse asimismo a infecciones víricas (p. ej., hepatitis C crónica), al abuso de alcohol, a la anorexia o al uso de otros medicamentos que pueden dañar el hígado (ver sección 4). **Su médico puede realizarle**

análisis de sangre frecuentes para controlar el estado de su hígado. Informe a su médico si tiene algún problema de hígado antes de comenzar el tratamiento con Suboxone.

- **Tensión arterial**

Este medicamento puede causar una bajada repentina de la tensión arterial, haciendo que se sienta mareado si se levanta demasiado rápido después de estar sentado o acostado.

- **Diagnóstico de afecciones médicas no relacionadas**

Este medicamento puede enmascarar los síntomas de dolor que podrían ayudar en el diagnóstico de algunas enfermedades. Debe informar a su médico que toma este medicamento.

Niños y adolescentes

No dé este medicamento a **niños menores de 15 años**. Si tiene entre 15 y 18 años, su médico puede controlarle más estrechamente durante el tratamiento, debido a la falta de datos en este grupo de edad.

Otros medicamentos y Suboxone

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Algunos medicamentos pueden aumentar los efectos adversos de Suboxone, y pueden ser graves. No tome otros medicamentos al mismo tiempo que Suboxone sin consultar antes a su médico, especialmente:

- **Benzodiazepinas** (utilizadas para tratar la ansiedad o los trastornos del sueño) como, por ejemplo, diazepam, temazepam o alprazolam. El uso concomitante de Suboxone y sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados aumenta el riesgo de somnolencia, dificultad para respirar (depresión respiratoria) y coma, y podría ser potencialmente mortal. Por este motivo, solo se debe considerar el uso concomitante cuando otras opciones de tratamiento no son posibles. Sin embargo, si su médico le receta Suboxone junto con sedantes, su médico debe limitar la dosis y la duración del tratamiento concomitante. Informe a su médico sobre todos los sedantes que toma y siga estrictamente la recomendación posológica de su médico. Podría resultar útil informar a sus amigos o familiares para que estén alerta a los signos y síntomas anteriormente indicados. Póngase en contacto con su médico si presenta estos síntomas.
- Gabapentina o pregabalina (utilizadas para tratar la epilepsia o el dolor debido a problemas en los nervios (dolor neuropático).
- **Otros medicamentos que pueden provocar somnolencia y que** se emplean para el tratamiento de enfermedades como la ansiedad, el insomnio, las convulsiones/crisis epilépticas o el dolor. Este tipo de medicamentos pueden disminuir su nivel de alerta, dificultando así la conducción y el uso de máquinas. También pueden causar depresión del sistema nervioso central, lo que es muy grave. A continuación se incluye una lista con ejemplos de este tipo de medicamentos:
 - otros medicamentos que contienen opioides como la metadona, algunos analgésicos o antitusígenos;
 - los antidepresivos (utilizados para el tratamiento de la depresión) como isocarboxazida, fenelzina, selegilina, tranilcipromina y valproato pueden potenciar los efectos de este medicamento;
 - antagonistas de los receptores H₁ sedantes (utilizados para el tratamiento de reacciones alérgicas) como difenhidramina y clorfenamina;
 - barbitúricos (utilizados para producir sueño o sedación) como fenobarbital o secobarbital;
 - tranquilizantes (utilizados para producir sueño o sedación) como hidrato de cloral.
- **Antidepresivos** como moclobemida, tranilcipromina, citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, duloxetina, venlafaxina, amitriptilina, doxepina o

trimipramina. Estos medicamentos pueden interactuar con Suboxone y puede experimentar síntomas como contracciones musculares rítmicas involuntarias, incluidos los músculos que controlan el movimiento de los ojos, agitación, alucinaciones, coma, sudoración excesiva, temblores, exageración de los reflejos, aumento de la tensión muscular, temperatura corporal superior a 38 °C. Póngase en contacto con su médico si sufre estos síntomas.

- La clonidina (utilizada para el tratamiento de la tensión arterial alta) puede alargar los efectos de este medicamento.
- Los antirretrovirales (utilizados para el tratamiento del VIH) como ritonavir, nelfinavir o indinavir pueden potenciar los efectos de este medicamento.
- Determinados antifúngicos (utilizados para el tratamiento de infecciones por hongos) como ketoconazol, itraconazol o ciertos antibióticos pueden alargar los efectos de este medicamento.
- Algunos medicamentos pueden disminuir el efecto de Suboxone. Estos incluyen los medicamentos empleados para el tratamiento de la epilepsia (carbamazepina y fenitoína) y los medicamentos utilizados para tratar la tuberculosis (rifampicina).
- La naltrexona y el nalmefeno (medicamentos utilizados para tratar trastornos adictivos) pueden bloquear los efectos terapéuticos de Suboxone. No se deben tomar al mismo tiempo que el tratamiento con Suboxone puesto que puede experimentar un inicio repentino de abstinencia prolongada e intensa.

Uso de Suboxone con alimentos, bebidas y alcohol

No tome alcohol mientras está recibiendo tratamiento con este medicamento. El alcohol puede aumentar la somnolencia y el riesgo de insuficiencia respiratoria si se toma con Suboxone. No trague ni consuma alimentos o bebidas hasta que el comprimido se haya disuelto por completo.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. Se desconocen los riesgos del uso de Suboxone en mujeres embarazadas. Su médico decidirá si debe continuar su tratamiento con otro medicamento.

Cuando se toman durante el embarazo, especialmente en los últimos meses, los medicamentos como Suboxone pueden dar lugar a síntomas de abstinencia del medicamento, incluidos problemas respiratorios, en el recién nacido. Esto puede ocurrir varios días después del parto.

No dé el pecho mientras toma este medicamento, ya que buprenorfina se excreta en la leche materna.

Conducción y uso de máquinas

No conduzca ni monte en bicicleta, no use herramientas ni máquinas, ni realice actividades peligrosas hasta que sepa cómo le afecta este medicamento. Suboxone puede causar somnolencia, mareo o alteración del pensamiento. Esto puede ocurrir con mayor frecuencia en las primeras semanas de tratamiento, cuando la dosis se está cambiando, pero también puede ocurrir si bebe alcohol o si toma otros medicamentos sedantes al mismo tiempo que toma Suboxone.

Suboxone contiene lactosa y sodio.

Este medicamento contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo tomar Suboxone

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

El tratamiento lo recetan y supervisan médicos con experiencia en el tratamiento de la drogadicción.

Su médico determinará cuál es la mejor dosis para usted. Durante el tratamiento, el médico puede ajustarle la dosis, en función de su respuesta al tratamiento.

Inicio del tratamiento

La dosis inicial recomendada en adultos y adolescentes mayores de 15 años es normalmente de dos comprimidos sublinguales de Suboxone 2 mg/0,5 mg.

Esta dosis se puede repetir otras dos veces el día 1, en función de sus necesidades.

Antes de tomar su primera dosis de Suboxone, debe conocer los síntomas claros de abstinencia. Su médico le dirá cuándo debe tomar su primera dosis.

- Inicio del tratamiento con Suboxone si tiene **dependencia de la heroína**

Si tiene dependencia de la heroína o de un opioide de acción corta, la primera dosis debe tomarla cuando aparezcan los signos de abstinencia, **al menos 6 horas después de la última vez que usara opioides.**

- Inicio del tratamiento con Suboxone si tiene **dependencia de la metadona**

Si ha estado tomando metadona o un opioide de acción prolongada, lo ideal es reducir la dosis de metadona a menos de 30 mg/día antes de comenzar el tratamiento con Suboxone. La primera dosis de Suboxone debe tomarla cuando aparezcan signos de abstinencia y **al menos 24 horas después de la última vez que usara metadona.**

Cómo tomar Suboxone

- Tome la dosis una vez al día, poniendo los comprimidos debajo de la lengua.
- Mantenga los comprimidos debajo de la lengua hasta que se hayan **disuelto por completo.** Esto puede tardar entre 5 y 10 minutos.
- No mastique ni trague los comprimidos, puesto que el medicamento no funcionará y puede presentar síntomas de abstinencia.

No consuma alimentos ni bebidas hasta que los comprimidos se hayan disuelto por completo.

Cómo sacar el comprimido del blíster

1 – No empuje el comprimido a través de la lámina de aluminio.

2 – Quite solo una unidad del blíster rasgándola por la línea perforada.

3 – Desde el borde donde el sello está levantado, tire de la lámina de aluminio de la parte posterior para sacar el comprimido.

Si el blíster está dañado, tire el comprimido.

Ajuste de la dosis y tratamiento de mantenimiento:

Durante los días posteriores al comienzo del tratamiento, su médico puede aumentarle la dosis de Suboxone que toma según sus necesidades. Si usted cree que el efecto de Suboxone es demasiado intenso o demasiado débil, informe a su médico o farmacéutico. **La dosis diaria máxima es de 24 mg de buprenorfina.**

Después de un tiempo de tratamiento satisfactorio, puede acordar con su médico la disminución gradual de la dosis a una dosis de mantenimiento más baja.

Interrupción del tratamiento

En función de su estado, la dosis de Suboxone puede seguir disminuyéndose bajo una supervisión médica estrecha, hasta que finalmente pueda llegar a interrumpirse.

No cambie el tratamiento de ninguna manera ni lo interrumpa sin la autorización del médico que le está tratando.

Si toma más Suboxone del que debe

Si usted, u otra persona, toma una cantidad excesiva de este medicamento, debe ir o le deben llevar inmediatamente a Urgencias o a un hospital para recibir tratamiento, ya que la **sobredosis** de Suboxone puede causar problemas respiratorios graves y potencialmente mortales.

Los síntomas de sobredosis pueden incluir una sensación de somnolencia y descoordinación con reflejos lentos, visión borrosa y/o dificultad para hablar. Puede que no sea capaz de pensar con claridad y que respire mucho más lento de lo que es normal para usted.

Si olvidó tomar Suboxone

Si olvida tomar una dosis, informe a su médico lo antes posible.

Si interrumpe el tratamiento con Suboxone

No cambie el tratamiento de ninguna manera ni lo interrumpa sin la autorización del médico que le está tratando. **La interrupción repentina del tratamiento puede causar síntomas de abstinencia.**

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Informe inmediatamente a su médico o busque atención médica urgente si presenta efectos adversos como:

- Hinchazón de la cara, los labios, la lengua o la garganta, que puede causar dificultad para tragar o respirar; habón urticarial/urticaria intensos. Estos pueden ser signos de una reacción alérgica potencialmente mortal.
- Sensación de somnolencia y descoordinación, visión borrosa, dificultad para hablar, incapacidad para pensar con claridad o respiración mucho más lenta de lo que es normal para usted.

Asimismo, informe inmediatamente a su médico si presenta efectos adversos como:

- Cansancio intenso, picor con coloración amarillenta de la piel o los ojos. Estos pueden ser signos de afectación del hígado.
- Ver u oír cosas que en realidad no existen (alucinaciones).

Efectos adversos comunicados con Suboxone

<i>Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de una de cada 10 personas):</i>
Insomnio (incapacidad para dormir), estreñimiento, náuseas, sudoración excesiva, dolor de cabeza, síndrome de abstinencia de fármacos.
<i>Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):</i>
Pérdida de peso, hinchazón de manos y pies, somnolencia, ansiedad, nerviosismo, hormigueo, depresión, disminución del deseo sexual, aumento de la tensión muscular, pensamiento anormal, aumento del lagrimeo (ojos llorosos) u otro trastorno del lagrimeo, visión borrosa, sofocos, aumento de la tensión arterial, migrañas, moqueo, dolor de garganta y dolor al tragar, aumento de la tos, malestar de estómago u otras molestias en el estómago, diarrea, anomalías de la función hepática, flatulencia, vómitos, erupción cutánea, picazón, habón urticarial, dolor, dolor articular, dolor muscular, calambres en la pierna (espasmo muscular), dificultad para conseguir o mantener una erección, anormalidad de la orina, dolor abdominal, dolor de espalda, debilidad, infección, escalofríos, dolor torácico, fiebre, síntomas de tipo gripal, sensación de malestar general, lesión accidental debida a la pérdida del estado de alerta o la coordinación, desvanecimiento y mareo.
<i>Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):</i>
Glándulas inflamadas (ganglios linfáticos), agitación, temblor, sueños anormales, actividad muscular excesiva, despersonalización (no sentirse como uno mismo), dependencia del medicamento, amnesia (trastorno de la memoria), pérdida de interés, sensación exagerada de bienestar, convulsión (crisis epilépticas), trastorno del habla, pupilas de pequeño tamaño, dificultad para orinar, inflamación o infección de los ojos, latido cardiaco rápido o lento, tensión arterial baja, palpitaciones, ataque al corazón, opresión en el pecho, falta de aliento, asma, bostezos, dolor y llagas en la boca, decoloración de la lengua, acné, nódulo en la piel, pérdida del pelo, piel seca o descamada, inflamación articular, infección del tracto urinario, análisis de sangre anormales, sangre en la orina, eyaculación anormal, problemas menstruales o vaginales, piedra en el riñón, proteína en la orina, dolor o dificultad al orinar, sensibilidad al calor o al frío, golpe de calor, pérdida de apetito, sentimientos de hostilidad.

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

Síndrome de abstinencia repentino causado por tomar Suboxone demasiado pronto después del consumo de opioides ilegales, síndrome de abstinencia de fármacos en los recién nacidos, respiración lenta o dificultad para respirar, caries dental, daño hepático con o sin ictericia, alucinaciones, hinchazón de la cara y la garganta o reacciones alérgicas potencialmente mortales, bajada de la tensión arterial al cambiar de posición de estar sentado o acostado a estar de pie.

El mal uso de este medicamento mediante inyección puede causar síntomas de abstinencia, infecciones, otras reacciones cutáneas y problemas de hígado potencialmente graves (ver “Advertencias y precauciones”).

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Suboxone

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños y otros miembros de la familia. **Puede producir daños graves y ser mortal para las personas que tomen este medicamento de forma accidental o intencionada cuando no se les haya recetado.**

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación. Sin embargo, Suboxone puede ser un objetivo para las personas que abusan de los medicamentos con receta. Mantenga este medicamento en un lugar seguro para protegerlo del robo.

Guardar el blíster de forma segura.

No abrir nunca el blíster antes de tiempo.

No tome este medicamento delante de los niños.

En caso de ingestión accidental o sospecha de ingestión, se debe poner en contacto inmediatamente con una unidad de urgencias.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Suboxone

- Los principios activos son buprenorfina y naloxona.
Cada comprimido sublingual de 2 mg/0,5 mg contiene 2 mg de buprenorfina (como clorhidrato) y 0,5 mg de naloxona (como clorhidrato dihidratado).
Cada comprimido sublingual de 8 mg/2 mg contiene 8 mg de buprenorfina (como clorhidrato) y 2 mg de naloxona (como clorhidrato dihidratado).
Cada comprimido sublingual de 16 mg/4 mg contiene 16 mg de buprenorfina (como clorhidrato) y 4 mg de naloxona (como clorhidrato dihidratado).

- Los demás componentes son lactosa monohidrato, manitol, almidón de maíz, povidona K30, ácido cítrico anhidro, citrato de sodio, estearato de magnesio, acesulfamo de potasio y aroma natural de lima y limón.

Aspecto del producto y contenido del envase

Suboxone 2 mg/0,5 mg comprimidos sublinguales son comprimidos blancos, hexagonales y biconvexos de 6,5 mm con “N2” grabado en una cara.

Suboxone 8 mg/2 mg comprimidos sublinguales son comprimidos blancos, hexagonales y biconvexos de 11 mm con “N8” grabado en una cara.

Suboxone 16 mg/4 mg comprimidos sublinguales son comprimidos blancos, redondos y biconvexos de 10,5 mm con “N16” grabado en una cara.

Envasados en envases de 7 y 28 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublín 2
D02 DK44
Irlanda

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Fecha de la última revisión de este prospecto: {mes AAAA}.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

Prospecto: información para el usuario

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

buprenorfina/naloxona
(buprenorphine/naloxone)

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Suboxone y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Suboxone
3. Cómo tomar Suboxone
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Suboxone
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Suboxone y para qué se utiliza

Suboxone se utiliza para tratar la **dependencia de opioides (narcóticos), como la heroína o la morfina, en pacientes que** han dado su conformidad para ser tratados por su adicción.

Suboxone se utiliza en **adultos y adolescentes mayores de 15 años** que también están recibiendo apoyo médico, social y psicológico.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Suboxone

No tome Suboxone

- si es **alérgico a buprenorfina, naloxona** o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6);
- si padece **problemas respiratorios graves**;
- si padece **problemas graves de hígado**;
- si sufre una **intoxicación etílica** o si padece temblores, sudoración, ansiedad, confusión o alucinaciones causadas por el alcohol;
- si está **tomando naltrexona o nalmefeno** para el tratamiento de la dependencia del alcohol o de opioides.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Suboxone si tiene:

- asma u otros problemas respiratorios;
- problemas de hígado como hepatitis;
- tensión arterial baja;
- una lesión traumática en la cabeza o una enfermedad cerebral recientes;

- un trastorno urinario (especialmente asociado a un aumento del tamaño de la próstata en hombres);
- una enfermedad de riñón;
- problemas de tiroides;
- un trastorno de la corteza suprarrenal (p. ej., enfermedad de Addison);
- depresión u otras enfermedades que se tratan con antidepresivos. El uso de estos medicamentos junto con Suboxone puede provocar síndrome serotoninérgico, una enfermedad potencialmente mortal (ver “Otros medicamentos y Suboxone”).

Aspectos importantes que se deben tener en cuenta:

- En caso de ingestión accidental o sospecha de ingestión, se debe poner en contacto inmediatamente con una unidad de urgencias.
- **Control adicional**
Si tiene más de 65 años, puede que su médico le controle más estrechamente.
- **Uso indebido y abuso**
Este medicamento puede ser un objetivo para las personas que abusan de los medicamentos con receta y debe mantenerse en un lugar seguro para protegerlo del robo (ver sección 5). **No dé este medicamento a ninguna otra persona. Puede causarle la muerte u otro tipo de daños.**
- **Problemas respiratorios**
Algunas personas han fallecido por insuficiencia respiratoria (incapacidad para respirar) porque han utilizado buprenorfina de forma indebida o la tomaron junto con otros depresores del sistema nervioso central, como el alcohol, las benzodiazepinas (tranquilizantes) u otros opioides.

Este medicamento puede provocar depresión respiratoria (dificultad para respirar) grave, posiblemente mortal, en niños y personas no dependientes si lo ingieren de forma accidental o intencionada.
- **Trastornos respiratorios relacionados con el sueño**
Suboxone puede causar trastornos respiratorios relacionados con el sueño tales como apnea de sueño (pausas respiratorias durante el sueño) e hipoxemia relacionada con el sueño (niveles bajos de oxígeno en sangre). Los síntomas pueden incluir pausas respiratorias durante el sueño, despertares nocturnos debidos a la dificultad para respirar, dificultad para mantener el sueño o somnolencia excesiva durante el día. Contacte con su médico si usted u otra persona observa estos síntomas. Su médico podría considerar una reducción de la dosis.
- **Dependencia**
Este medicamento puede causar dependencia.
- **Síntomas de abstinencia**
Este medicamento puede causar síntomas de abstinencia a los opioides si lo toma demasiado pronto después de usar opioides. Debe dejar que transcurran al menos 6 horas después de usar un opioide de acción corta (p. ej., morfina, heroína) o al menos 24 horas después de usar un opioide de acción prolongada, como la metadona.

Este medicamento también puede causar síntomas de abstinencia si deja de tomarlo de manera repentina. Ver sección 3 “Si interrumpe el tratamiento”.
- **Afectación del hígado**
Se han descrito casos de afectación del hígado después de tomar Suboxone, especialmente cuando se hace un uso indebido del medicamento. Podría deberse asimismo a infecciones víricas (p. ej., hepatitis C crónica), al abuso de alcohol, a la anorexia o al uso de otros medicamentos que pueden dañar el hígado (ver sección 4). **Su médico puede realizarle**

análisis de sangre frecuentes para controlar el estado de su hígado. Informe a su médico si tiene algún problema de hígado antes de comenzar el tratamiento con Suboxone.

- **Tensión arterial**

Este medicamento puede causar una bajada repentina de la tensión arterial, haciendo que se sienta mareado si se levanta demasiado rápido después de estar sentado o acostado.

- **Diagnóstico de afecciones médicas no relacionadas**

Este medicamento puede enmascarar los síntomas de dolor que podrían ayudar en el diagnóstico de algunas enfermedades. Debe informar a su médico que toma este medicamento.

Niños y adolescentes

No dé este medicamento a niños menores de 15 años. Si tiene entre 15 y 18 años, su médico puede controlarle más estrechamente durante el tratamiento, debido a la falta de datos en este grupo de edad.

Otros medicamentos y Suboxone

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Algunos medicamentos pueden aumentar los efectos adversos de Suboxone, y pueden ser graves. No tome otros medicamentos al mismo tiempo que Suboxone sin consultar antes a su médico, especialmente:

- **Benzodiazepinas** (utilizadas para tratar la ansiedad o los trastornos del sueño) como, por ejemplo, diazepam, temazepam o alprazolam. El uso concomitante de Suboxone y sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados aumenta el riesgo de somnolencia, dificultad para respirar (depresión respiratoria) y coma, y podría ser potencialmente mortal. Por este motivo, solo se debe considerar el uso concomitante cuando otras opciones de tratamiento no son posibles.

Sin embargo, si su médico le receta Suboxone junto con sedantes, su médico debe limitar la dosis y la duración del tratamiento concomitante.

Informe a su médico sobre todos los sedantes que toma y siga estrictamente la recomendación posológica de su médico. Podría resultar útil informar a sus amigos o familiares para que estén alerta a los signos y síntomas anteriormente indicados. Póngase en contacto con su médico si presenta estos síntomas.

- Gabapentina o pregabalina (utilizadas para tratar la epilepsia o el dolor debido a problemas en los nervios (dolor neuropático).

- **Otros medicamentos que pueden provocar somnolencia y que se emplean para el tratamiento de enfermedades como la ansiedad, el insomnio, las convulsiones/crisis epilépticas o el dolor.** Este tipo de medicamentos pueden disminuir su nivel de alerta, dificultando así la conducción y el uso de máquinas. También pueden causar depresión del sistema nervioso central, lo que es muy grave. A continuación se incluye una lista con ejemplos de este tipo de medicamentos:

- otros medicamentos que contienen opioides como la metadona, algunos analgésicos o antitusígenos;
- los antidepresivos (utilizados para el tratamiento de la depresión) como isocarboxazida, fenelzina, selegilina, tranilcipromina y valproato pueden potenciar los efectos de este medicamento;
- antagonistas de los receptores H₁ sedantes (utilizados para el tratamiento de reacciones alérgicas) como difenhidramina y clorfenamina;
- barbitúricos (utilizados para producir sueño o sedación) como fenobarbital o secobarbital;
- tranquilizantes (utilizados para producir sueño o sedación) como hidrato de cloral.

- **Antidepresivos** como moclobemida, tranilcipromina, citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, duloxetina, venlafaxina, amitriptilina, doxepina o trimipramina. Estos medicamentos pueden interactuar con Suboxone y puede experimentar síntomas como contracciones musculares rítmicas involuntarias, incluidos los músculos que controlan el movimiento de los ojos, agitación, alucinaciones, coma, sudoración excesiva, temblores, exageración de los reflejos, aumento de la tensión muscular, temperatura corporal superior a 38 °C. Póngase en contacto con su médico si sufre estos síntomas.
- La clonidina (utilizada para el tratamiento de la tensión arterial alta) puede alargar los efectos de este medicamento.
- Los antirretrovirales (utilizados para el tratamiento del VIH) como ritonavir, nelfinavir o indinavir pueden potenciar los efectos de este medicamento.
- Determinados antifúngicos (utilizados para el tratamiento de infecciones por hongos) como ketoconazol, itraconazol o ciertos antibióticos pueden alargar los efectos de este medicamento.
- Algunos medicamentos pueden disminuir el efecto de Suboxone. Estos incluyen los medicamentos empleados para el tratamiento de la epilepsia (carbamazepina y fenitoína) y los medicamentos utilizados para tratar la tuberculosis (rifampicina).
- La naltrexona y el nalmefeno (medicamentos utilizados para tratar trastornos adictivos) pueden bloquear los efectos terapéuticos de Suboxone. No se deben tomar al mismo tiempo que el tratamiento con Suboxone puesto que puede experimentar un inicio repentino de abstinencia prolongada e intensa.

Uso de Suboxone con alimentos, bebidas y alcohol

No tome alcohol mientras está recibiendo tratamiento con este medicamento. El alcohol puede aumentar la somnolencia y el riesgo de insuficiencia respiratoria si se toma con Suboxone. No trague ni consuma alimentos o bebidas hasta que la película se haya disuelto por completo.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Informe a su médico si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada. Se desconocen los riesgos del uso de Suboxone en mujeres embarazadas. Su médico decidirá si debe continuar su tratamiento con otro medicamento.

Cuando se toman durante el embarazo, especialmente en los últimos meses, los medicamentos como Suboxone pueden dar lugar a síntomas de abstinencia del medicamento, incluidos problemas respiratorios, en el recién nacido. Esto puede ocurrir varios días después del parto.

No dé el pecho mientras toma este medicamento, ya que buprenorfina se excreta en la leche materna.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

No conduzca ni monte en bicicleta, no use herramientas ni máquinas, ni realice actividades peligrosas hasta que sepa cómo le afecta este medicamento. Suboxone puede causar somnolencia, mareo o alteración del pensamiento. Esto puede ocurrir con mayor frecuencia en las primeras semanas de tratamiento, cuando la dosis se está cambiando, pero también puede ocurrir si bebe alcohol o si toma otros medicamentos sedantes al mismo tiempo que toma Suboxone.

Suboxone contiene maltitol, amarillo anaranjado S (E-110) y sodio.

Suboxone contiene maltitol líquido. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

Suboxone contiene amarillo anaranjado S (E-110), que puede provocar reacciones de tipo alérgico.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por película; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo tomar Suboxone

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

El tratamiento lo recetan y supervisan médicos con experiencia en el tratamiento de la drogadicción.

Su médico determinará cuál es la mejor dosis para usted. Durante el tratamiento, el médico puede ajustarle la dosis, en función de su respuesta al tratamiento.

Inicio del tratamiento

La dosis inicial recomendada en adultos y adolescentes mayores de 15 años es normalmente de dos películas sublinguales de Suboxone 2 mg/0,5 mg o de una película sublingual de Suboxone 4 mg/1 mg.

Esta dosis se puede repetir otras dos veces el día 1, en función de sus necesidades.

Antes de tomar su primera dosis de Suboxone, debe conocer los síntomas claros de abstinencia. Su médico le dirá cuándo debe tomar su primera dosis.

- Inicio del tratamiento con Suboxone si tiene **dependencia de la heroína**

Si tiene dependencia de la heroína o de un opiáceo de acción corta, la primera dosis debe tomarla cuando aparezcan los signos de abstinencia, **al menos 6 horas después de la última vez que usara opiáceos.**

- Inicio del tratamiento con Suboxone si tiene **dependencia de la metadona**

Si ha estado tomando metadona o un opiáceo de acción prolongada, lo ideal es reducir la dosis de metadona a menos de 30 mg/día antes de comenzar el tratamiento con Suboxone. La primera dosis de Suboxone debe tomarla cuando aparezcan signos de abstinencia y **al menos 24 horas después de la última vez que usara metadona.**

Ajuste de la dosis y tratamiento de mantenimiento: Durante los días posteriores al comienzo del tratamiento, su médico puede aumentarle la dosis de Suboxone que toma según sus necesidades. Si usted cree que el efecto de Suboxone es demasiado intenso o demasiado débil, informe a su médico o farmacéutico. **La dosis diaria máxima es de 24 mg de buprenorfina.**

Después de un tiempo de tratamiento satisfactorio, puede acordar con su médico la disminución gradual de la dosis a una dosis de mantenimiento más baja.

Cómo tomar Suboxone

- Tome la dosis una vez al día, a la misma hora aproximadamente cada día.
- Se recomienda humedecerse la boca antes de tomar la película.
- Póngase la película sublingual debajo de la lengua (vía sublingual) o en el interior de la mejilla (vía bucal) como le indicó su médico. Asegúrese de que las películas no se solapen.
- Mantenga las películas debajo de la lengua, o en el interior de la mejilla, hasta que se hayan **disuelto por completo.**
- **No mastique ni trague** la película, puesto que el medicamento no funcionará y puede presentar síntomas de abstinencia.
- No consuma alimentos ni bebidas hasta que la película se haya disuelto por completo.
- No parta la película ni la trocee en dosis más pequeñas.

Cómo sacar la película del sobre

Cada película de Suboxone viene en un sobre sellado a prueba de niños. No abra el sobre hasta que esté listo para usarlo.

Para abrir el sobre, localice la línea de puntos que se encuentra en el borde superior del sobre y doble el borde del sobre por esa línea (ver Figura 1).

Figura 1

- Al doblar el sobre por la línea de puntos, queda a la vista una hendidura en el borde doblado del sobre que puede rasgarse en el sentido que marca la flecha.
- Alternativamente, se puede cortar el sobre con tijeras por el lugar que marca la flecha (ver Figura 2).

Figura 2

Si el sobre está dañado, deseche la película.

Cómo ponerse una película debajo de la lengua (vía sublingual):

En primer lugar, beba agua para humedecerse la boca. Esto ayuda a que la película se disuelva más fácilmente. Luego, sujete la película entre dos dedos por los bordes exteriores, y póngasela debajo de la lengua, cerca de la base, ya sea al lado derecho o al izquierdo (ver Figura 3).

Figura 3

Si su médico le ha indicado que tome dos películas a la vez, póngase la segunda película debajo de la lengua en el otro lado. Asegúrese de que las películas no se solapen.

Si su médico le ha indicado que tome una tercera película, póngasela debajo de la lengua en cualquiera de los lados después de que las dos primeras se hayan disuelto.

Cómo ponerse una película en el interior de la mejilla (vía bucal):

Beba agua para humedecerse la boca. Sujete la película entre dos dedos por los bordes exteriores, y póngasela en el interior de la mejilla derecha o izquierda (ver Figura 4).

Figura 4

Si su médico le ha indicado que tome dos películas a la vez, póngase la segunda película en el interior de la otra mejilla; así se asegurará de que las películas no se solapen. Si su médico le ha indicado que tome una tercera película, póngasela en el interior de la mejilla derecha o izquierda después de que las dos primeras se hayan disuelto.

Si toma más Suboxone del que debe

Si usted u otra persona toma demasiada cantidad de este medicamento, **busque atención médica urgente**.

La sobredosis de Suboxone puede causar problemas respiratorios graves y potencialmente mortales.

Los síntomas de sobredosis pueden incluir una sensación de somnolencia y descoordinación con reflejos lentos, visión borrosa y/o dificultad para hablar. Puede que no sea capaz de pensar con claridad y que respire mucho más lento de lo que es normal para usted.

Si olvidó tomar Suboxone

Si olvida tomar una dosis, informe a su médico lo antes posible.

Si interrumpe el tratamiento con Suboxone

La interrupción repentina del tratamiento puede causar síntomas de abstinencia. En función de su estado, la dosis de Suboxone puede seguir disminuyéndose bajo una supervisión médica estrecha, hasta que finalmente pueda llegar a interrumpirse. No cambie el tratamiento de ninguna manera ni lo interrumpa sin la autorización del médico que le está tratando.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Informe inmediatamente a su médico o busque atención médica urgente si presenta efectos adversos como:

- Hinchazón de la cara, los labios, la lengua o la garganta, que puede causar dificultad para tragar o respirar; habón urticarial/urticaria intensos. Estos pueden ser signos de una reacción alérgica potencialmente mortal.
- Sensación de somnolencia y descoordinación, visión borrosa, dificultad para hablar, incapacidad para pensar con claridad o respiración mucho más lenta de lo que es normal para usted.
- Cansancio intenso, picor con coloración amarillenta de la piel o los ojos. Estos pueden ser signos de afectación del hígado.
- Ver u oír cosas que en realidad no existen (alucinaciones).

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de una de cada 10 personas):
Insomnio (incapacidad para dormir), estreñimiento, náuseas, sudoración excesiva, dolor de cabeza, síndrome de abstinencia de fármacos.
Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):
Pérdida de peso, hinchazón de manos y pies, somnolencia, ansiedad, nerviosismo, hormigueo, depresión, disminución del deseo sexual, aumento de la tensión muscular, pensamiento anormal, aumento del lagrimeo (ojos llorosos) u otro trastorno del lagrimeo, sofocos, aumento de la tensión arterial, migrañas, moqueo, dolor de garganta y dolor al tragar, aumento de la tos, malestar de estómago u otras molestias en el estómago, diarrea, enrojecimiento de la boca, anomalías de la función hepática, flatulencia, vómitos, erupción cutánea, picazón, habón urticarial, dolor, dolor articular, dolor muscular, calambres en la pierna (espasmo muscular), dificultad para conseguir o mantener una erección, anormalidad de la orina, dolor abdominal, dolor de espalda, debilidad, infección, escalofríos, dolor torácico, fiebre, síntomas de tipo gripal, sensación de malestar general, lesión accidental debida a la pérdida del estado de alerta o la coordinación, desvanecimiento, mareo.
Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):
Glándulas inflamadas (ganglios linfáticos), agitación, temblor, sueños anormales, actividad muscular excesiva, despersonalización (no sentirse como uno mismo), dependencia del medicamento, amnesia (trastorno de la memoria), pérdida de interés, alteración de la atención, sensación exagerada de bienestar, convulsión (crisis epilépticas), trastorno del habla, pupilas de pequeño tamaño, dificultad para orinar, visión borrosa, inflamación o infección de los ojos, latido cardiaco rápido o lento, tensión arterial baja, palpitaciones, ataque al corazón, opresión en el pecho, falta de aliento, asma, bostezos, problemas de boca (llagas, ampollas, entumecimiento, hormigueo, hinchazón o dolor), decoloración o dolor de la lengua, acné, nódulo en la piel, pérdida del pelo, piel seca o descamada, inflamación articular, infección del tracto urinario, análisis de sangre anormales, sangre en la orina, eyaculación anormal, problemas menstruales o vaginales, piedra en el riñón, proteína en la orina, dolor o dificultad al orinar, sensibilidad al calor o al frío, golpe de calor, reacción alérgica, pérdida de apetito, sentimientos de hostilidad, intoxicación.
Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):
Síndrome de abstinencia repentino causado por tomar Suboxone demasiado pronto después del consumo de opioides ilegales, síndrome de abstinencia de fármacos en los recién nacidos,

respiración lenta o dificultad para respirar, caries dental, daño hepático con o sin ictericia, alucinaciones, hinchazón de la cara y la garganta o reacciones alérgicas potencialmente mortales, bajada de la tensión arterial al cambiar de posición de estar sentado o acostado a estar de pie, causando mareo, irritación o inflamación del interior de la boca, incluido debajo de la lengua.

El mal uso de este medicamento mediante inyección puede causar síntomas de abstinencia, infecciones, otras reacciones cutáneas y problemas de hígado potencialmente graves (ver “Advertencias y precauciones”).

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Suboxone

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños y otros miembros de la familia.

Puede producir daños graves y ser mortal para las personas que tomen este medicamento de forma accidental o intencionada cuando no se les haya recetado.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en el sobre. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar por debajo de 25 °C.

Suboxone puede ser un objetivo para las personas que abusan de los medicamentos con receta.

Mantenga este medicamento en un lugar seguro para protegerlo del robo.

Guardar el sobre de forma segura.

No abrir nunca el sobre antes de tiempo.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Suboxone

- Los principios activos son buprenorfina y naloxona.
Cada película de 2 mg/0,5 mg contiene 2 mg de buprenorfina (como clorhidrato) y 0,5 mg de naloxona (como clorhidrato dihidratado).
Cada película de 4 mg/1 mg contiene 4 mg de buprenorfina (como clorhidrato) y 1 mg de naloxona (como clorhidrato dihidratado).
Cada película de 8 mg/2 mg contiene 8 mg de buprenorfina (como clorhidrato) y 2 mg de naloxona (como clorhidrato dihidratado).
Cada película de 12 mg/3 mg contiene 12 mg de buprenorfina (como clorhidrato) y 3 mg de naloxona (como clorhidrato dihidratado).
- Los demás componentes son macrogol, maltitol líquido, aroma natural de lima, hipromelosa, ácido cítrico, acesulfamo de potasio, citrato de sodio, amarillo anaranjado S (E-110) y tinta blanca.

Aspecto del producto y contenido del envase

Suboxone 2 mg/0,5 mg películas sublinguales son películas rectangulares de color naranja con dimensiones nominales de 22,0 mm × 12,8 mm, con “N2” grabado en tinta blanca.

Suboxone 4 mg/1 mg películas sublinguales son películas rectangulares de color naranja con dimensiones nominales de 22,0 mm × 25,6 mm, con “N4” grabado en tinta blanca.

Suboxone 8 mg/2 mg películas sublinguales son películas rectangulares de color naranja con dimensiones nominales de 22,0 mm × 12,8 mm, con “N8” grabado en tinta blanca.

Suboxone 12 mg/3 mg películas sublinguales son películas rectangulares de color naranja con dimensiones nominales de 22,0 mm × 19,2 mm, con “N12” grabado en tinta blanca.

Las películas están envasadas en sobres individuales.

Tamaños de envases: cajas que contienen 7 × 1, 14 × 1 y 28 × 1 películas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublin 2
D02 DK44
Irlanda

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

Indivior Europe Limited
Τηλ: 800 206 281 901

Österreich

Indivior Europe Limited
Tel: 800 296551

e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

e-mail: PatientSafetyRoW@indivior.com

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Fecha de la última revisión de este prospecto: {mes AAAA}.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO IV
CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DE LAS
CONDICIONES DE LA(S) AUTORIZACIÓN(ES) DE COMERCIALIZACIÓN

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para buprenorfina/naloxona, las conclusiones científicas del PRAC son las siguientes:

En vista de los datos disponibles sobre la interacción entre opioides y gabapentinoides procedentes de la bibliografía, en vista de un mecanismo de acción plausible y teniendo en cuenta las advertencias existentes en la información del producto de otros medicamentos que contienen opioides, el PRAC considera que existe al menos una posibilidad razonable de que haya una relación causal entre buprenorfina/naloxona y la interacción con los gabapentinoides. El PRAC concluyó que la información del producto de los medicamentos que contienen buprenorfina/naloxona se debe modificar en consecuencia.

En vista de los datos disponibles sobre la caries dental procedentes de la bibliografía y de los informes espontáneos que en algunos casos incluyen una estrecha relación temporal, y en vista de un mecanismo de acción plausible, el PRAC considera que existe al menos una posibilidad razonable de que haya una relación causal entre buprenorfina/naloxona y la caries dental. El PRAC concluyó que la información del producto de los medicamentos que contienen buprenorfina/naloxona se debe modificar en consecuencia.

En vista de los datos disponibles sobre la intoxicación pediátrica y los desenlaces mortales procedentes de la bibliografía y de los informes espontáneos, y en vista de un mecanismo de acción plausible, el PRAC considera que existe al menos una posibilidad razonable de que haya una relación causal entre buprenorfina/naloxona y la intoxicación pediátrica y los desenlaces mortales. El PRAC concluyó que el prospecto de los medicamentos que contienen buprenorfina/naloxona se debe modificar en consecuencia.

Tras estudiar la recomendación del PRAC, el CHMP está de acuerdo con las conclusiones generales del PRAC y con los motivos para la recomendación.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para buprenorfina/naloxona, el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) buprenorfina/naloxona no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización.