**ZĀĻU APRAKSTS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

**Subutex 2 mg tabletes lietošanai zem mēles**

**Subutex 8 mg tabletes lietošanai zem mēles**

**2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS**

Subutex 2 mg tabletes lietošanai zem mēles

Katra tablete satur buprenorfīna hidrohlorīdu, kas atbilst 2 mg buprenorfīna (*Buprenorphinum*) bāzes.

Subutex 8 mg tabletes lietošanai zem mēles

Katra tablete satur buprenorfīna hidrohlorīdu, kas atbilst 8 mg buprenorfīna (*Buprenorphinum*) bāzes.

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību:

Katra tablete satur laktozi.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

**3. ZĀĻU FORMA**

Tablete lietošanai zem mēles.

Subutex 2 mg tabletes lietošanai zem mēles

Baltas vai krēmīgi baltas, ovālas, plakanas tabletes ar slīpām malām, kas vienā pusē marķētas ar „B2”.

Subutex 8 mg tabletes lietošanai zem mēles

Baltas vai krēmīgi baltas, ovālas, plakanas tabletes ar slīpām malām, kas vienā pusē marķētas ar „B8”.

**4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA**

**4.1. Terapeitiskās indikācijas**

Aizvietojoša ārstēšana no opioīdo zāļuatkarības medicīniskās, sociālās un psiholoģiskās ārstēšanas ietvaros.

Šīs zāles paredzētas pieaugušajiem un pusaudžiem, kuri vecāki par 15 gadiem un piekrituši atkarības ārstēšanai.

**4.2. Devas un lietošanas veids**

Ārstēšanai jānotiek ārsta, kuram ir pieredze opiātu atkarības ārstēšanā, uzraudzībā.

Ārstēšanos ar buprenorfīnu ieteicams nozīmēt opioīdo zāļuatkarības terapijas ietvaros. Ārstēšanas rezultāts ir atkarīgs no lietotās devas, kā arī no vienlaicīgi lietotajām zālēm, psiholoģiskiem, sociāliem un izglītojošiem pasākumiem, kas veikti, novērojot pacientu.

*Piesardzības pasākumi pirms terapijas uzsākšanas*

Pirms terapijas uzsākšanas jānoskaidro opioīdu atkarības tips (proti, ilgstošas vai īslaicīgas darbības opioīds), laiks kopš pēdējās opioīdu lietošanas reizes un opioīdu atkarības pakāpe. Lai izvairītos no abstinences reakciju riska, terapiju ar buprenorfīnu drīkst uzsākt tikai tad, ja ir acīmredzami objektīvi un skaidri abstinences simptomi (tos pierāda, piemēram, apstiprinātas klīniskās opioīdu abstinences simptomu skalas (*COWS — Clinical Opioid Withdrawal Scale*) rādītāji, kas atbilst vieglai vai vidēji smagai abstinencei).

Pacientiem ar atkarību no heroīna vai īsas darbības opioīdiem pirmā buprenorfīna deva ir jālieto tad, kad parādās abstinences pazīmes, bet ne ātrāk kā 6 stundas pēc tam, kad pacients pēdējo reizi lietojis opioīdus.

Pacientiem, kuri saņem metadonu, pirms buprenorfīna terapijas uzsākšanas metadona deva jāsamazina līdz maksimāli 30 mg dienā. Uzsākot buprenorfīna terapiju, jāņem vērā metadona ilgais eliminācijas pusperiods. Pirmo buprenorfīna devu drīkst lietot tikai pēc abstinences pazīmju parādīšanās, bet ne ātrāk kā 24 stundas pēc tam, kad pacients pēdējo reizi lietojis metadonu. Buprenorfīns var provocēt abstinences simptomus pacientiem, kuri ir atkarīgi no metadona.

Devas

*Sākuma terapija (terapijas uzsākšana)*

Ieteicamā sākuma deva pieaugušajiem un pusaudžiem, kuri vecāki par 15 gadiem, ir 2 līdz 4 mg kā vienreizēja dienas deva. Atbilstoši katra pacienta individuālai nepieciešamībai pirmajā terapijas dienā var papildus lietot 2 līdz 4 mg.

Terapijas sākuma periodā ir ieteicams uzraudzīt devas lietošanu katru dienu, lai nodrošinātu pareizu tabletes novietošanu zem mēles un novērotu pacienta reakciju uz zālēm, kas kalpo kā vadlīnija efektīvai devas pielāgošanai atkarībā no klīniskās iedarbības.

*Devas pielāgošana un uzturošā terapija*

Pēc terapijas uzsākšanas pirmajā dienā un dažās nākamajās dienās pacients ir jāstabilizē ar balstdevu, pakāpeniski pielāgojot devu atbilstoši katra pacienta klīniskajai atbildes reakcijai. Buprenorfīna devu pielāgo ar 2‑8 mg soli, vadoties pēc pacienta klīniskā un psiholoģiskā stāvokļa pārvērtēšanas. Nedrīkst pārsniegt vienreizējo maksimālo dienas devu 24 mg buprenorfīna.

Buprenorfīnu ieteicams izsniegt katru dienu, it īpaši ārstēšanas sākumā. Pēc stāvokļa stabilizēšanas pacientam var izsniegt zāļu krājumu vairākām ārstēšanas dienām. Tomēr nevajadzētu izsniegt zāļu daudzumu, kas pārsniedz 7 dienām nepieciešamo.

*Lietošana retāk nekā reizi dienā*

Pēc tam, kad pacienta stāvoklis ir apmierinoši stabilizējies, devas lietošanas biežumu var samazināt līdz vienai reizei katru otro dienu, lietojot dubultu individuāli pielāgotu dienas devu. Piemēram, pacients, kura stāvoklis stabilizēts ar 8 mg buprenorfīna dienas devu, var lietot 16 mg buprenorfīna katru otro dienu, nelietojot devu nepāra dienās. Dažiem pacientiem pēc apmierinoši stabila klīniskā stāvokļa panākšanas devas lietošanas biežumu var mazināt līdz 3 reizēm nedēļā (piemēram, pirmdienā, trešdienā un piektdienā). Pirmdien un trešdien devai jābūt dubultai individuāli pielāgotajai dienas devai un piektdien – trīskāršai individuāli pielāgotajai dienas devai, bet pārējās nedēļas dienās deva netiek lietota. Tomēr vienas dienas deva nedrīkst pārsniegt 24 mg buprenorfīna. Pacientiem, kuriem nepieciešamā pielāgotā dienas deva ir mazāka par 8 mg buprenorfīna dienā, šī shēma var nebūt piemērota.

*Devas samazināšana un terapijas izbeigšana*

Ja klīniskais novērtējums un pacienta griba ļauj apsvērt terapijas pārtraukšanu, tas jāveic piesardzīgi. Lēmums par buprenorfīna lietošanas pārtraukšanu pēc uzturošās terapijas vai īslaicīgas stabilizācijas jāpieņem visaptverošas ārstēšanas ietvaros. Lai izvairītos no absistences simptomiem un iespējamas atkārtotas zāļu nelikumīgas lietošanas, buprenorfīna deva ar laiku progresīvi jāsamazina, labvēlīgos gadījumos terapiju var pārtraukt. Panākot apmierinošu stabilizācijas periodu, ja pacients piekrīt, buprenorfīna devu var pakāpeniski samazināt; dažos labvēlīgos gadījumos ārstēšanu var pārtraukt. Tā kā ir pieejamas 2 mg un 8 mg tabletes lietošanai zem mēles, iespējama lejupejoša devas pielāgošana. Pēc buprenorfīna lietošanas pārtraukšanas pacienti rūpīgi jānovēro, jo iespējams recidīva risks.

Īpašas pacientu grupas

*Gados vecāki cilvēki*

Buprenorfīna drošums un efektivitāte, lietojot par 65 gadiem vecākiem pacientiem, nav pierādīta. Nav iespējams sniegt ieteikumus par devām.

*Aknu darbības traucējumi*

*Pirms terapijas uzsākšanas ieteicams noteikt sākuma aknu funkcionālos rādītājus un dokumentēt vīrushepatīta statusu.*

Aknu darbības traucējumu ietekme uz buprenorfīna farmakokinētiku tika izvērtēta pēcreģistrācijas pētījumā. Buprenorfīns tiek plaši metabolizēts aknās un pacientiem ar aknu darbības traucējumiem tika novērota augstāka buprenorfīna koncentrācija plazmā. Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem sistēmiskā iedarbība palielinās margināli, un tiek uzskatīts, ka devas pielāgošana nav nepieciešama. Pēc vienreizējas 2 mg devas lietošanas būtiski palielinājās sistēmiskā iedarbība pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem, attiecīgi 1,6 reizes un 2,8 reizes, salīdzinājumā ar veseliem indivīdiem. Jānovēro, vai pacientiem nerodas toksicitātes vai pārdozēšanas pazīmes un simptomi, kam pamatā ir paaugstināta buprenorfīna koncentrācija. Subutex tabletes lietošanai zem mēles piesardzīgi jālieto pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem, un jāapsver nepieciešamība samazināt sākuma devu un balstdevu. Ņemot vērā pastiprināto iedarbību pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem un iespējamo lielākas uzkrāšanās potenciālu atkārtotas lietošanas gadījumā, Subutex nedrīkst lietot pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu).

Palielināts paātrināta aknu bojājuma risks ir pacientiem ar diagnosticētu vīrushepatītu, pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto zāles (skatīt 4.5. apakšpunktu), un/vai pacientiem ar esošiem aknu darbības traucējumiem. Pirms terapijas uzsākšanas ieteicams noteikt sākuma aknu funkcionālos rādītājus un dokumentēt vīrushepatīta statusu. Ieteicama regulāra aknu darbības novērošana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

*Nieru darbības traucējumi*

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem parasti nav nepieciešams mainīt buprenorfīna devu. Lietojot un nosakot devu pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min), jāievēro piesardzība (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

*Pediatriskā populācija*

Buprenorfīna drošums un efektivitāte bērniem, kuri jaunāki par 15 gadiem, nav pierādīta. Nav pieejama informācija.

Tā kā nav pieejama informācija par pusaudžiem (vecumā no 15 – 17 gadiem), šīs vecuma grupas pacienti terapijas laikā jānovēro daudz rūpīgāk.

Lietošanas veids

Lietošanai zem mēles: Ārstiem ir jābrīdina pacienti, ka šo zāļu vienīgais efektīvais un drošais lietošanas veids ir lietošana zem mēles. Tablete ir jānovieto zem mēles un jātur, līdz tā pilnīgi izšķīst, kas parasti notiek 5 līdz 10 minūšu laikā. Pacienti nedrīkst tableti norīt vai lietot ēdienu vai dzērienu, kamēr tablete nav pilnīgi izšķīdusi.

Devu veido vairākās dažāda stipruma Subutex tabletes, kuras var lietot zem mēles vienā reizē vai divās dalītās daļās; otra daļa jālieto zem mēles tūlīt pēc pirmās daļas izšķīšanas. Specifiskus norādījumus par devām terapijas sākumā, panākot stabilizāciju un uzturošai terapijai, lūdzu, skatīt apakšpunktos „*Terapijas uzsākšana*” un „*Devas pielāgošana un uzturošā terapija*”.

**4.3. Kontrindikācijas**

* Paaugstināta jutība pret buprenorfīnu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
* Bērniem līdz 15 gadu vecumam.
* Smaga elpošanas mazspēja.
* Smaga aknu mazspēja.
* Akūts alkoholisms vai *delirium tremens*.
* Vienlaicīgi ar metadonu, III klases opioīdajiem pretsāpju līdzekļiem, naltreksonu, nalmefēnu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

**4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Šīs zāles ieteicams lietot tikai nopietnas opioīdu atkarības ārstēšanai.

Lietošana pusaudžiem: Tā kā nav pieejama informācija par pusaudžiem (vecumā no 15 – 17 gadiem), šīs vecuma grupas pacienti terapijas laikā jānovēro daudz rūpīgāk.

Ārstēšanu ieteicams nozīmēt tikai ārstam, kurš nodrošina pacientu ar atkarību no opioīdiem visaptverošu uzraudzību.

Nepareiza, ļaunprātīga un kļūdaina zāļu lietošana

Buprenorfīnu var lietot nepareizi vai ļaunprātīgi tāpat kā citus opioīdus - legālos vai nelegālos. Daži no nepareizas vai ļaunprātīgas lietošanas riskiem ietver pārdozēšanu, ar asinīm pārnēsājamu vīrusu vai lokalizētu un sistēmisku infekciju izplatīšanos, elpošanas nomākumu un aknu bojājumu. Ja buprenorfīnu nepareizi lieto persona, kurai tas nav paredzēts, rodas papildu risks, ka buprenorfīnu kā primāro ļaunprātīgas lietošanas narkotiku lietos jauni no narkotikām atkarīgi indivīdi, kas var notikt, ja šīs zāles nelegālai lietošanai izplata pacients, kuram tās paredzētas, vai arī šīs zāles netiek pasargātas no nozagšanas.

Ārstēšana ar mazāk nekā optimālu buprenorfīna devu var mudināt pacientu nepareizi lietot zāles, kas noved pie pārdozēšanas vai izstāšanās no ārstēšanas. Pacients, kurš saņem nepietiekamu buprenorfīna devu, var turpināt reaģēt uz nekontrolētajiem abstinences simptomiem, pašārstējoties ar opioīdiem, alkoholu vai citiem sedatīvi-hipnotiskiem līdzekļiem, piemēram, benzodiazepīniem.

Lai samazinātu nepareizas, ļaunprātīgas un kļūdainas zāļu lietošanas risku, ārstiem ir jābūt pienācīgi piesardzīgiem, nozīmējot un izsniedzot buprenorfīnu, piemēram, izvairoties parakstīt lielāku zāļu daudzumu ārstēšanas sākumā un veicot pacienta vajadzībām piemērotu klīnisko uzraudzību pārbaudes vizītēs.

Ar miegu saistīti elpošanas traucējumi

Opioīdi var izraisīt ar miegu saistītus elpošanas traucējumus, ieskaitot centrālo miega apnoju (CMA) un ar miegu saistītu hipoksēmiju. Opioīdu lietošana palielina CMA rašanās risku atkarībā no devas. Apsveriet iespēju CMA pacientiem samazināt kopējo opioīdu devu.

Elpošanas nomākums

Ziņots par vairākiem nāves gadījumiem elpošanas nomākuma dēļ, it īpaši, ja buprenorfīns lietots kombinācijā ar benzodiazepīniem (skatīt 4.5. apakšpunktu) vai arī buprenorfīns nav lietots saskaņā ar ārsta norādījumiem. Ir ziņojumi arī par nāves gadījumiem saistībā ar vienlaicīgu buprenorfīna lietošanu kopā ar citiem depresantiem, piemēram, alkoholu vai citiem opioīdiem. Ja buprenorfīnu lieto persona, kura nav atkarīga no opioīdiem un kura nevar izturēt opioīdu ietekmi, var rasties iespējami letāls elpošanas nomākums.

Šīs zāles jālieto uzmanīgi pacientiem ar astmu vai elpošanas mazspēju (piemēram, hronisku obstruktīvu plaušu slimību, plaušu sirdi, samazinātām elpošanas rezervēm, hipoksiju, hiperkapniju, elpošanas nomākumu anamnēzē vai kifoskoliozi (mugurkaula izliekums, kas var izraisīt elpas trūkumu)).

Pacienti ar iepriekš minētajiem fiziskajiem un/vai farmakoloģiskajiem riska faktoriem jānovēro, un var apsvērt nepieciešamību samazināt devu.

Buprenorfīnsvar izraisīt smagu, iespējami letālu elpošanas nomākumu bērniem un cilvēkiem, kuri nav atkarīgi, ja tas netīšām vai apzināti tiek norīts. Pacienti jābrīdina, ka blisters droši jāglabā, to nekādā gadījumā nedrīkst atvērt iepriekš, tas jātur bērniem un citiem ģimenes locekļiem nepieejamā vietā, kā arī šīs zāles nedrīkst lietot bērnu klātbūtnē. Ja notiek netīša norīšana vai ir aizdomas par to, nekavējoties jāsazinās ar neatliekamās palīdzības dienestu.

CNS nomākums

Buprenorfīnsvar izraisīt miegainību, it īpaši, ja tas tiek lietots vienlaicīgi ar alkoholu vai centrālo nervu sistēmu nomācošiem līdzekļiem (piemēram, benzodiazepīniem, trankvilizatoriem, sedatīviem vai miega līdzekļiem) (skatīt 4.5. un 4.7 apakšpunktu).

Risks, kas saistīts ar vienlaicīgu sedatīvo līdzekļu, piemēram, benzodiazepīnu vai līdzīgu zāļu lietošanu

Vienlaicīga buprenorfīna un sedatīvo līdzekļu, piemēram, benzodiazepīnu vai līdzīgu zāļu, lietošana var izraisīt sedāciju, elpošanas nomākumu, komu un nāvi. Šo risku dēļ nozīmēšanu vienlaicīgi ar šiem sedatīvajiem līdzekļiem drīkst apsvērt vienīgi pacientiem, kuriem nepastāv alternatīvas terapijas iespējas. Ja tiek pieņemts lēmums nozīmēt buprenorfīnu vienlaicīgi ar sedatīvajiem līdzekļiem, jālieto mazākā efektīvā sedatīvo līdzekļu deva un terapijas ilgumam jābūt pēc iespējas īsākam. Pacienti rūpīgi jānovēro attiecībā uz elpošanas nomākuma un sedācijas simptomiem un pazīmēm. Šajā sakarā stingri ieteicams informēt pacientus un viņu tuviniekus (ja piemērojams) par šiem simptomiem (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Serotonīna sindroms

Lietojot Subutex vienlaicīgi ar citiem serotonerģiskiem līdzekļiem, piemēram, MAO inhibitoriem, selektīvajiem serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitoriem (SSRI), serotonīna norepinefrīna atpakaļsaistīšanas inhibitoriem (SNRI) vai tricikliskajiem antidepresantiem, var rasties serotonīna sindroms, kas ir potenciāli dzīvībai bīstams stāvoklis (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ja lietošana vienlaicīgi ar citiem serotonerģiskiem līdzekļiem ir klīniski nepieciešama, ieteicams rūpīgi novērot pacientu, it īpaši ārstēšanas sākumā un devas palielināšanas laikā.

Serotonīna sindroma simptomi var ietvert psihiskā stāvokļa izmaiņas, veģetatīvu nestabilitāti, neiromuskulāras patoloģijas un/vai kuņģa-zarnu trakta simptomus.

Ja ir aizdomas par serotonīna sindromu, atkarībā no simptomu smaguma pakāpes jāapsver devas

samazināšana vai terapijas pārtraukšana.

Atkarība

Pētījumi ar dzīvniekiem un klīniskā pieredze ir pierādījusi, ka buprenorfīns, kā daļējs µ receptoru antagonists, ilgstošas lietošanas gadījumā var izraisīt atkarību, taču mazākā pakāpē nekā tīrs agonists, piemēram, morfīns.

Pēkšņa ārstēšanas pārtraukšana var izraisīt abstinences sindromu, kas var parādīties aizkavēti.

Hepatīts un aknu komplikācijas

Ir ziņots par akūta aknu bojājuma gadījumiem saistībā ar nepareizu zāļu lietošanu, it īpaši intravenozas ievadīšanas gadījumā (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šie aknu bojājumi galvenokārt novēroti lielu devu lietošanas gadījumā un var būt saistīt ar mitohondrija toksicitāti. Daudzos gadījumos izraisoša un sekmējoša nozīme var būt jau iepriekš esošiem mitohondrija bojājumiem (ģenētiskai slimībai, aknu enzīmu patoloģijai, B vai C vīrushepatīta infekcijai, atkarībai no alkohola, anoreksijai, vienlaicīgai citu potenciāli hepatotoksisku līdzekļu lietošanai) un pašreizējai injicējamo narkotiku lietošanai. Pacientiem ar diagnosticētu vīrushepatītu, lietojot vienlaicīgi citas zāles (skatīt 4.5. apakšpunktu) un/vai esošiem aknu darbības traucējumiem ir lielāks aknu bojājumu risks. Šie faktori jāapsver pirms buprenorfīna nozīmēšanas un terapijas laikā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ja rodas aizdomas par aknu bojājumiem, nepieciešama sīkāka bioloģiska un etioloģiska novērtēšana. Atkarībā no izmeklējumu rezultātiem zāļu lietošanu var piesardzīgi pārtraukt tā, lai novērstu abstinences sindromu un novērstu atgriešanos pie nelegālu narkotiku lietošanas. Ja ārstēšana tiek turpināta, rūpīgi jākontrolē aknu darbība.

Opioīdu abstinences sindroma provocēšana

Uzsākot terapiju ar buprenorfīnu, ārstam jāzina, ka buprenorfīns ir daļējs agonists, un tas var izraisīt abstinenci no opioīdiem atkarīgiem pacientiem, it īpaši ja to lieto ātrāk nekā 6 stundas pēc pēdējās heroīna vai citu īslaicīgas darbības opioīdu lietošanas vai ātrāk nekā 24 stundas pēc pēdējās metadona devas (jo metadonam ir ilgs eliminācijas pusperiods). Pārejas posmā no metadona uz buprenorfīnu pacienti ir rūpīgi jānovēro, jo ir ziņots par abstinences simptomiem. Lai izvairītos no abstinences provocēšanas, iesaistīt ārstēšanā buprenorfīnu drīkst tikai tad, ja ir acīmredzamas objektīvas abstinences pazīmes (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Abstinences simptomi var būt saistīti arī ar devu, kas mazāka par optimālo.

Alerģiskas reakcijas

Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas pieredzē ziņots par akūtiem un hroniskiem paaugstinātas jutības gadījumiem pret buprenorfīnu. Visbiežāk novērojamās pazīmes un simptomi ir izsitumi, nātrene un nieze. Ziņots par bronhospazmu, angioedēmas un anafilaktiska šoka gadījumiem. Paaugstināta jutība pret buprenorfīnu anamnēzē ir kontrindikācija buprenorfīna lietošanai.

Aknu darbības traucējumi

Aknu darbības traucējumu ietekme uz buprenorfīna farmakokinētiku tika izvērtēta vienas devas pēcreģistrācijas pētījumā. Tā kā buprenorfīns tiek plaši metabolizēts, pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem novēroja augstāku buprenorfīna koncentrāciju plazmā. Jānovēro, vai pacientiem nerodas toksicitātes vai pārdozēšanas pazīmes un simptomi, kam pamatā ir paaugstināta buprenorfīna koncentrācija. Subutex tabletes lietošanai zem mēles piesardzīgi jālieto pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem). Pacientiem ar smagu aknu mazspēju buprenorfīna lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. un 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Var būt ilgāka izdalīšanās caur nierēm, jo 30 % ievadītās devas izdalās caur nierēm. Pacientiem ar nieru mazspēju uzkrājas buprenorfīna metabolīti. Piesardzība jāievēro, lietojot pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min) (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Vispārēji brīdinājumi par opioīdu lietošanu

Opioīdi var izraisīt ortostatisko hipotoniju.

Opioīdi var paaugstināt cerebrospinālā šķidruma spiedienu, kas savukārt var izraisīt krampjus. Līdzīgi kā lietojot citus opioīdus, lietojot buprenorfīnu, piesardzība jāievēro pacientiem ar galvas traumu, intrakraniāliem bojājumiem un paaugstinātu intrakraniālā šķidruma spiedienu, vai arī krampjiem anamnēzē.

Opioīdu izraisīta mioze, apziņas līmeņa izmaiņas vai izmaiņas sāpju kā slimības simptoma izpratnē var traucēt pacienta stāvokļa novērtējumam, diagnozes noteikšanai vai arī ietekmēt līdztekus esošās slimības klīnisko gaitu.

Opioīdi jālieto piesardzīgi pacientiem ar miksedēmu, hipotireoīdismu vai virsnieru garozas hormonu trūkumu (piemēram, Adisona slimību).

Opioīdi jālieto piesardzīgi pacientiem ar hipotensiju, prostatas hipertrofiju vai urīnvada stenozi.

Ir pierādīts, ka opioīdi palielina žultsvada iekšējo spiedienu, un opioīdi jālieto piesardzīgi pacientiem ar žultsvada traucējumiem.

Gados vecākiem un novājinātiem pacientiem, lietojot opioīdus, jāievēro piesardzība.

Sportisti jābrīdina, ka šīs zāles var uzrādīt pozitīvus rezultātus dopinga analīzēs.

Vienlaicīgi ar buprenorfīnu nav ieteicams lietot sekojošas zāles: II klases pretsāpju līdzekļus, etilmorfīnu un alkoholu (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Palīgvielas

Šīs zāles satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

**4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Kombinācijas, kuru lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu):

* *metadons*: samazināta metadona iedarbību, kam pamatā ir konkurējoša receptoru blokāde, ar palielinātu absistences sindroma risku;
* *III klases opioīdi pretsāpju līdzekļi*: pacientiem, kuri lieto II klases pretsāpju līdzekļus, var būt samazināta morfinomimētikas pretsāpju iedarbība, kam pamatā ir konkurējoša receptoru blokāde ar palielinātu absistences sindroma risku;
* *naltreksons un nalmefēns*: naltreksons un nalmefēns ir opioīdu antagonisti, kas var bloķēt buprenorfīna farmakoloģisko iedarbību. Vienlaicīga lietošana buprenorfīna terapijas laikā ir kontrindicēta, jo iespējama bīstama mijiedarbība, kas var izraisīt pēkšņus ilgstošus un intensīvus opioīdu abstinences simptomus.

Kombinācijas, kuru lietošana nav ieteicama:

* *II klases pretsāpju līdzekļi (tramadols, kodeīns un dihidrokodeīns)*: samazināta morfinomimētikas pretsāpju iedarbība, kam pamatā ir konkurējoša receptoru blokāde ar palielinātu absistences sindroma risku;
* *etilmorfijs*: pacientiem, kuri lieto etilmorfīnu, var būt samazināta morfinomimētikas pretsāpju iedarbība, kam pamatā ir konkurējoša receptoru blokāde ar palielinātu absistences sindroma risku.
* *alkohols*: alkohols pastiprina buprenorfīna sedatīvo iedarbību, kas var padarīt transportlīdzekļu vadīšanu un mehānismu apkalpošanu bīstamu.

Jāizvairās no vienlaicīgas buprenorfīna lietošanas ar alkoholiskiem dzērieniem vai alkoholu saturošām zālēm.

Buprenorfīns jālieto piesardzīgi vienlaicīgi ar:

* *sedatīviem līdzekļiem, piemēram, benzodiazepīniem vai līdzīgām vielām*: vienlaicīga opioīdu lietošana ar sedatīviem līdzekļiem, piemēram, benzodiazepīniem vai līdzīgām vielām, var palielināt sedācijas, elpošanas nomākuma, komas un nāves risku, kam pamatā ir papildus nomācoša ietekme uz CNS. Jāierobežo vienlaicīgas sedatīvo līdzekļu terapijas devas un ilgums (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pacienti jābrīdina, ko šo zāļu lietošanas laikā pašārstēšanās ar benzodiazepīniem bēz ārsta norīkojuma ir ļoti bīstama, kā arī jābrīdina, ka šo zāļu lietošanas laikā drīkst lietot tikai nozīmētos benzodiazepīnus (skatīt 4.4. apakšpunktu);
* *citiem centrālās nervu sistēmas depresantiem*: citi opioīdu atvasinājumi (piemēram, pretsāpju un pretklepus līdzekļi), noteikti antidepresanti, sedatīvie H1‑receptoru antagonisti, benzodiazepīni, pie benzodiazepīniem nepiederoši trauksmi mazinoši līdzekļi, neiroleptiski līdzekļi, klonidīns un līdzīgas vielas – šīs kombinācijas pastiprina centrālās nervu sistēmas nomākumu. Samazināta modrība var padarīt transportlīdzekļu vadīšanu un mehānismu apkalpošanu bīstamu. Bez tam, barbiturāti palielina elpošanas nomākuma risku;
* *serotonerģiskām zālēm*, piemēram, MAO inhibitoriem, selektīvajiem serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitoriem (SSRI), serotonīna norepinefrīna atpakaļsaistīšanas inhibitoriem (SNRI) vai tricikliskajiem antidepresantiem, jo palielinās serotonīna sindroma risks, kas ir potenciāli dzīvībai bīstams stāvoklis (skatīt 4.4. apakšpunktu);
* *CYP3A4 inhibitoriem*: buprenorfīna un ketokonazola (spēcīga CYP3A4 inhibitora) mijiedarbības pētījumā novēroja palielinātu buprenorfīna Cmax un AUC (laukumu zem līknes) – aptuveni attiecīgi par 50% un 70%, un mazākā mērā norbuprenofrīnam. Pacienti, kuri lieto buprenorfīnu, rūpīgi jānovēro un, lietojot vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, ar tādiem proteāzes inhibitoriem kā ritonavīrs, nelfinavīrs vai indinavīrs vai ar tādiem azola grupas pretsēnīšu līdzekļiem kā ketokonazols, itrakonazols, vorikonazols vai posakonazols), var būt jāsamazina deva;
* *CYP3A4 induktoriem*: klīniskajā pētījumā ar veseliem brīvprātīgajiem, lietojot buprenorfīnu vienlaicīgi ar rifampicīnu vai rifabutīnu, novēroja buprenorfīna plazmas koncentrācijas samazināšanos par attiecīgi 70% un 35%, kā arī absistences simptomus 50 % no 12 brīvprātīgajiem. Tāpēc, pacientus, kuri saņem buprenorfīnu, ieteicams rūpīgi novērot, ja vienlaicīgi tiek lietoti induktori (piemēram, fenobarbitāls, karbamazepīns, fenitoīns, rifampicīns). Var būt nepieciešams attiecīgi pielāgot buprenorfīna vai CYP3A4 induktora devu.

**4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

Grūtniecība

Ņemot vērā pieejamo informāciju un ieguvumu mātei/auglim, buprenorfīnu drīkst lietot grūtnieces. Tomēr var būt nepieciešams pielāgot dienas devu, lai uzturētu ārstēšanās efektivitāti. Ilgstoša buprenorfīna lietošana mātei grūtniecības beigu stadijā (lietojot jebkādu devu) var izraisīt abstinences sindromu jaundzimušajam (piemēram, nepārtrauktas raudas, sliktu ēšanu, miega traucējumus, uzbudinājumu, trīci, hipertoniju, miokloniju vai krampjus). Parasti šīs sindroms ir aizkavēts no dažām stundām līdz pat dažām dienām pēc dzimšanas. Ziņots arī par elpošanas nomākumu jaundzimušajiem. Tādejādi, ja māte ir ārstējusies līdz pat grūtniecības beigām, pirmajās dienās pēc dzimšanas jāapsver nepieciešamība novērot jaundzimušo.

Barošana ar krūti

Neliels daudzums buprenorfīna un tā metabolītu izdalās cilvēka mātes pienā. Šis daudzums nav pietiekams, lai novērstu absistences sindromu, kas varētu aizkavēti parādīties ar krūti barotiem zīdaiņiem. Pēc individuāla riska faktoru izvērtēšanas, var tikt apsvērta buprenorfīna lietošana mātēm, kuras baro bērnu ar krūti.

Fertilitāte

Pētījumā, kas veikts ar pelēm, lietojot farmakoloģiskas devas, ārstētiem dzīvniekiem novērota sēklinieku atrofija un tubulāra mineralizācija.

Pētījumos ar žurkām nav novērota nelabvēlīga ietekme uz auglību, lai gan ir novērotas apgrūtinātas dzemdības (skatīt 5.3. apakšpunktu).

**4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Buprenorfīns, lietojot to pacientiem, kuri ir atkarīgi no opioīdiem, maz vai mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Šīs zāles var izraisīt miegainību, reiboni vai domāšanas traucējumus, it īpaši, uzsākot ārstēšanu un pielāgojot devu. Lietojot kopā ar alkoholu vai centrālo nervu sistēmu nomācošiem līdzekļiem, sagaidāma izteiktāka iedarbība (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Pacienti ir jābrīdina par transportlīdzekļu vadīšanu vai bīstamu mehānismu apkalpošanu, jo buprenorfīns var ietekmēt viņu spēju veikt šādas darbības.

**4.8. Nevēlamās blakusparādības**

Drošuma profila kopsavilkums

Pivotālos klīniskajos pētījumos visbiežākās ziņotās terapijas izraisītās nevēlamās blakusparādības bija tās, kas saistītas ar zāļu lietošanas pārtraukšanu (t.i., bezmiegs, galvassāpes, slikta dūša un pastiprināta svīšana).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

1. tabulā apkopotas nevēlamās blakusparādības, par kurām pivotālos klīniskajos pētījumos ziņots biežāk pacientiem, kuri lietoja buprenorfīnu (n=103) salīdzinājumā ar placebo (n=107).

Zemāk uzskaitīto iespējamo blakusparādību sastopamības biežums tiek definēts izmantojot sekojošu klasifikāciju: ļoti bieži (≥1/10), bieži (≥1/100 līdz <1/10), retāk (≥1/1 000 līdz <1/100), reti (≥1/10 000 līdz <1/1 000) un ļoti reti (<1/10 000).

1. tabulā atspoguļotas arī visbiežāk ziņotās blakusparādībās, par kurām ziņots RAĪ globālajā drošuma datu bāzē, kas identificētas visa cita veida klīniskajā pieredzē un pēcreģistrācijas novērošanas periodā. Sastopamības biežums nav zināms, ja blakusparādība netika identificēta pivotālā klīniskajā pētījumā.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **1. tabula. Blakusparādības, kas novērotas pivotālā klīniskajā pētījumā un/vai pēcreģistrācijas novērošanas periodā, uzskaitot tās atbilstoši orgānu sistēmām** | | | | | | |
| **Orgānu sistēma** | **Ļoti bieži** | **Bieži** | **Retāk** | **Reti** | **Ļoti reti** | **Nav zināmi** |
| Infekcijas un infestācijas | Infekcija | Faringīts |  |  |  |  |
| Psihiskie traucējumi | Bezmiegs | Uzbudinājums  Trauksme  Nervozitāte |  | Halucinācijas |  |  |
| Nervu sistēmas traucējumi | Galvassāpes | Migrēna  Parestēzija  Miegainība  Ģībonis  Vertigo  Hiperkinēzija |  |  |  |  |
| Asinsvadu sistēmas traucējumi |  | Ortostatiska hipotensija |  |  |  |  |
| Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības |  | Elpas trūkums |  | Elpošanas nomākums1 |  |  |
| Kuņģa-zarnu trakta traucējumi | Slikta dūša  Sāpes vēderā | Aizcietējums  Vemšana |  |  |  |  |
| Ādas un zemādas audu bojājumi | Pastiprināta svīšana |  |  |  |  |  |
| Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi |  | Muskuļu spazmas |  |  |  |  |
| Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības |  | Dismenoreja  Leikoreja |  |  |  |  |
| Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā | Absistences sindroms | Astēnija |  |  |  | Absistences sindroms jaundzimušajiem2 |
| Imūnās sistēmas traucējumi |  |  |  |  |  | Paaugstinātas jutības reakcijas3 |
| Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi |  |  |  |  |  | Palielināts transamināžu līmenis, hepatīts, dzelte4 |

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību raksturojums

Tālāk sniegts kopsavilkums par ziņotajām nevēlamajām blakusparādībām pēcreģistrācijas periodā, kas tiek uzskatītas par nopietnām vai citādi pieminēšanas vērtām

1 Ir ziņots par elpošanas nomākumu. Ziņots par nāves gadījumiem elpošanas nomākuma dēļ, it īpaši, ja buprenorfīns tiek lietots vienlaicīgi ar benzodiazepīniem (skatīt 4.5. apakšpunktu) vai arī, ja buprenorfīns netiek lietots atbilstoši norādījumiem. Par nāves gadījumiem ziņots arī saistībā ar buprenorfīna lietošanu vienlaicīgi ar citiem CNS depresantiem, piemēram, alkoholu vai citiem opioīdiem (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

2 Ir ziņots par jaundzimušā abstinences sindromu, kas rodas jaundzimušajiem, ja māte grūtniecības laikā ir lietojusi buprenorfīnu. Sindroms var būt izteikts vieglākā un daudz ilgstošākā formā nekā no īslaicīgas darbības tīriem µ-opioīdu agonistiem. Sindroma raksturs var būt atkarīgs no mātes zāļu lietošanas vēstures (skatīt 4.6. apakšpunktu).

3 Visbiežāk sastopamās paaugstinātas jutības pazīmes un simptomi ir izsitumi, nātrene un nieze. Ir ziņots par bronhospazmu, elpošanas nomākumu, angiodēmu un anafilaktiskā šoka gadījumiem.

4 Ir ziņots par aknu transamināžu līmeņa paaugstināšanos un hepatītu ar dzelti, kas parasti izzuda bez paliekošām sekām (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003. Tīmekļa vietne: [www.zva.gov.lv](http://www.zva.gov.lv)

**4.9. Pārdozēšana**

Buprenorfīnam daļējo opioīda agonista īpašību dēļ teorētiski ir plašs drošuma intervāls.

Simptomi

Galvenais simptoms pārdozēšanas gadījumā, kad nepieciešama medicīniska iejaukšanās, ir elpošanas nomākums centrālās nervu sistēmas nomākuma rezultātā, jo tas var izraisīt elpošanas apstāšanos un nāvi (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pārdozēšanas pazīmes var ietvert arī sedāciju, miozi, hipotensiju, sliktu dūšu un vemšanu.

Ārstēšana

Pārdozēšanas gadījumā jāveic vispārēji uzturoši pasākumi, tajā skaitā rūpīgi jākontrolē pacienta elpošana un sirdsdarbība.

Jāveic simptomātiska elpošanas nomākuma ārstēšana un standarta intensīvās terapijas pasākumi. Jānodrošina elpceļu caurlaidība un nepieciešamības gadījumā jāveic asistēta vai kontrolēta elpināšana. Pacients jāpārvieto uz vietu, kur pieejami visi līdzekļi reanimēšanai.

Ja pacientam ir vemšana, jāievēro piesardzība, lai novērstu atvemto masu aspirāciju.

Ieteicama injicējama opioīdu antagonista (t.i., naloksona) lietošana, neraugoties uz tā mēreno ietekmi, mazinot buprenorfīna izraisītus respiratoros simptomus. Buprenorfīns izteikti saistās ar morfija receptoriem.

Ja tiek lietots naloksons, ilgstošā buprenorfīna darbība ir jāņem vērā, nosakot terapijas ilgumu un medicīnisko uzraudzību, kas nepieciešama, lai novērstu pārdozēšanas izpausmes. Naloksonu var izvadīt ātrāk nekā buprenorfīnu, tādējādi iespējama iepriekš kontrolēto buprenorfīna pārdozēšanas simptomu atgriešanās, tāpēc var būt nepieciešama ilgstoša infūzija. Turpmākais intravenozo infūziju ātrums jāpielāgo atbilstoši pacienta reakcijai. Ja infūzija nav iespējama, var būt nepieciešama atkārtota naloksona deva.

**5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

**5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

**Farmakoterapeitiskā grupa**: līdzekļi opioīdu atkarības ārstēšanai

**ATĶ kods**: N07BC01

Buprenorfīns ir opioīdu agonists/antagonists, kas pats par sevi saistās ar µ un κ opioīdu receptoriem smadzenēs. Tā iedarbība opioīdu balstterapijā saistīta ar lēnu atgriezenisku saistīšanos ar opioīdu µ receptoriem, kas ilgstošā laika periodā var mazināt nepieciešamību atkarīgiem pacientiem lietot narkotikas.

Daļējās opioīdu agonista iedarbības dēļ buprenorfīnam ir plašs drošuma intervāls, kas ierobežo tā nomācošo iedarbību, it īpaši uz sirdsdarbību un elpošanu. Lietojot vienlaicīgi ar benzodiazepīniem vai nepareizi lietojot buprenorfīnu, iespējama drošuma intervāla samazināšanās.

**5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Uzsūkšanās

Lietojot iekšķīgi, buprenorfīns tiek pakļauts pirmā loka metabolismam ar N-dealkilēšanos un glikuronizāciju tievajās zarnās un aknās. Tādēļ šīs zāles nav piemērotas iekšķīgai lietošanai.

Lietojot zem mēles, buprenorfīna tablešu absolūtā biopieejamība nav labi zināma, bet sagaidāms, ka tā varētu būt 15 – 30 %. Maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 90 minūšu laikā pēc lietošanas zem mēles. Lietojot buprenorfīna/naloksona devu zem mēles, palielinājās buprenorfīna līmenis plazmā un sakarība starp devu un koncentrāciju ir lineāra, lietojot 2 mg līdz 16 mg devu.

Izkliede

Pēc buprenorfīna uzsūkšanās novērojama ātra izkliedes fāze. Izkliedes pusperiods ir 2 līdz 5 stundas.

Biotransformācija un eliminācija

Buprenorfīna metabolisms notiek pamatmolekulas un dealkilēta metabolīta 14-N-dealkilēšanas un glikuronizācijas rezultātā. Klīniskie dati apstiprina, ka CYP3A4 ir atbildīgs par buprenorfīna N‑dealkilēšanu.

N‑dealkilbuprenorfīns ir µ agonists ar vāji raksturīgu iedarbību.

Daļēji buprenorfīna reabsorbcijas dēļ pēc konjugēta atvasinājuma hidrolīzes zarnās un daļēji molekulas izteikti lipofīlisko īpašību dēļ buprenorfīna eliminācija ir bi- vai trieksponenciāla ar garu terminālo eliminācijas fāzi – 20 – 25 stundas.

Buprenorfīns tiek izvadīts galvenokārt ar izkārnījumiem, ar žulti izdaloties glikuronizētiem metabolītiem (70 %), bet atlikusī daļa izdalās ar urīnu.

Īpašas pacientu grupas

*Aknu darbības traucējumi*

Aknu darbības traucējumu ietekme uz buprenorfīna un naloksona farmakokinētiku tika izvērtēta vienas devas pēcreģistrācijas pētījumā.

2. tabulā ir apkopoti klīniskā pētījuma rezultāti, kuros tika noteikta buprenorfīna iedarbība pēc buprenorfīna/naloksona 2,0 mg/0,5 mg tabletes lietošanai zem mēles lietošanas veseliem indivīdiem un indivīdiem ar dažādas smaguma pakāpes aknu darbības traucējumiem.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **2. tabula. Aknu darbības traucējumu ietekme buprenorfīna farmakokinētiskajiem rādītājiem pēc buprenorfīna/naloksona lietošanas (izmaiņas attiecībā pret veseliem indivīdiem)** | | | |
| **FK rādītājs** | Viegli aknu darbības traucējumi  (A klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas)  (n=9) | Vidēji smagi aknu darbības traucējumi  (B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas)  (n=8) | Smagi aknu darbības traucējumi  (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas)  (n=8) |
| **Buprenorfīns** |  |  |  |
| **Cmax** | Palielinājās 1,2 reizes | Palielinājās 1,1 reizi | Palielinājās 1,7 reizes |
| **AUClast** | Līdzīgi kā kontroles grupai | Palielinājās 1,6 reizes | Palielinājās 2,8 reizes |

Kopumā, pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem pēc vienreizējas 2 mg devas lietošanas buprenorfīna plazmas iedarbība palielinājās apmēram trīskārši.

**5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Hroniskas toksicitātes pētījumos ar četrām dzīvnieku sugām (grauzējiem un citiem dzīvniekiem), ievadot četros dažādos veidos, nenovēroja klīniski nozīmīgu iedarbību. Vienā iekšķīgas lietošanas pētījumā, lietojot suņiem vienu gadu ļoti lielu devu (75 mg/kg), novēroja toksisku ietekmi uz aknām.

Ar žurkām un trušiem veiktie teratogenitātes pētījumi ļauj secināt, ka buprenorfīns nav ne embriotoksisks, ne teratogēns. Žurkām nav novērota nelabvēlīga ietekme uz auglību, tomēr, ievadot intramuskulāri un iekšķīgi, šīm sugām grūtu dzemdību un laktācijas traucējumu dēļ mātītēm novērota augsta peri– un postnatālā mirstība.

Standarta testu sērijā nav iegūti pierādījumi par genotoksisku iedarbību.

Kancerogenitātes pētījumi ar pelēm un žurkām liecina, ka nav atšķirības starp dažāda veida audzēju sastopamību kontroles un ar buprenorfīnu ārstētiem dzīvniekiem. Tomēr pētījumā, kas veikts ar pelēm, lietojot farmakoloģiskas devas, ārstētiem dzīvniekiem novērota sēklinieku atrofija un tubulāra mineralizācija.

**6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

**6.1. Palīgvielu saraksts**

Laktozes monohidrāts

Mannīts

Kukurūzas ciete

Povidons K30

Citronskābe

Nātrija citrāts

Magnija stearāts

**6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

**6.3. Uzglabāšanas laiks**

Subutex 2 mg tabletes lietošanai zem mēles

2 gadi.

Subutex 8 mg tabletes lietošanai zem mēles

3 gadi.

**6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

**6.5. Iepakojuma veids un saturs**

7 tabletes neilona/alumīnija/PVH/alumīnija blisterī.

28 tabletes neilona/alumīnija/PVH/alumīnija blisterī.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

**6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

Nav īpašu prasību.

**7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Indivior Europe Limited, 27 Windsor Place, Dublin 2, D02 DK44, Īrija

**8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS**

**Subutex 2 mg tabletes lietošanai zem mēles** (05-0401)

**Subutex 8 mg tabletes lietošanai zem mēles** (05-0402)

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2005.gada 19.oktobris.

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2008.gada 12.maijs.

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

07/2021