

הודעה על החמרה (מידע בטיחות) בעלון לרופא
(מעודכן 05.2013)

אוסר – 2.16

תאריך: 14.7.2015

Subutex 2mg 133-88-29872

שם תכשיר באנגלית ומספר הרישום

Subutex 8mg 133 87 29873 00

Naomi Shaco-Ezra Ltd **שם בעל הרישום**

טופס זה מיועד לפרוט החמרות בלבד !

החמרות המבוקשות		
פרק בעלון	טקסט נוכחי	טקסט חדש
Indication		
contraindications		
Posology, dosage & administration		<p>Additional text: <u>Special populations</u></p> <p><u>Elderly</u> The safety and efficacy of buprenorphine in elderly patients over 65 years of age have not been established.</p> <p><u>Hepatic impairment</u> Patients who are positive for viral hepatitis, on concomitant medicinal products and / or have existing liver dysfunction are at risk of greater liver injury. Regular monitoring of liver function is recommended (see section 4.4). Buprenorphine should be used with caution in patients with hepatic insufficiency (see section 5.2). Buprenorphine is contraindicated in patients with severe hepatic insufficiency (see section 4.3).</p> <p><u>Renal impairment</u> Modification of the buprenorphine dose is not generally required for patients with renal impairment. Caution is recommended when dosing patients with severe renal impairment, which may require dose adjustment (creatinine clearance < 30 ml/min) (see section 5.2).</p>
Special Warnings and Special Precautions for Use		<p>Additional text: <u>Misuse, abuse and diversion</u> Buprenorphine can be misused or abused in a manner similar to other opioids, legal or illicit. Some risks of misuse and abuse include overdose, spread of blood borne viral or localised infections, respiratory depression and hepatic injury. Buprenorphine misuse by someone other than the intended patient poses the additional risk of new drug dependent individuals using buprenorphine as the primary drug of abuse, and may occur if the medicine is distributed for illicit use directly by the intended patient or if the medicine is not safeguarded</p>

against theft.

Sub-optimal treatment with buprenorphine may prompt medication misuse by the patient, leading to overdose or treatment dropout. A patient who is under-dosed with buprenorphine may continue responding to uncontrolled withdrawal symptoms by self-medicating with opioids, alcohol or other sedative-hypnotics such as benzodiazepines.

To minimise the risk of misuse, abuse and diversion, physicians should take appropriate precautions when prescribing and dispensing buprenorphine, such as to avoid prescribing multiple refills early in treatment and to conduct patient follow-up visits with clinical monitoring that is appropriate to the patient's level of stability.

Respiratory Depression

A number of cases of death due to respiratory depression have been reported, particularly when buprenorphine was used in combination with benzodiazepines (see 4.5) or when buprenorphine was not used according to prescribing information. Deaths have also been reported in association with concomitant administration of buprenorphine and other depressants such as alcohol or other opioids. If buprenorphine is administered to some non-opioid dependent individuals who are not tolerant to the effects of opioids, potentially fatal respiratory depression may occur

Subutex should be used with care in patients with respiratory insufficiency (e.g. chronic obstructive pulmonary disease, asthma, cor pulmonale, decreased respiratory reserve, hypoxia, hypercapnia, pre-existing respiratory depression or kyphoscoliosis).

Buprenorphine may cause severe, possibly fatal, respiratory depression in children and non-dependent persons who accidentally or deliberately ingest it. Protect children and non-dependent persons against exposure

CNS depression

Buprenorphine may cause drowsiness particularly when used with alcohol or central nervous system depressants (such as benzodiazepines, tranquillisers, sedatives or hypnotics) (see sections 4.5 and 4.7).

Hepatitis and hepatic events

The spectrum of abnormalities ranges from transient asymptomatic elevations in hepatic transaminases to case reports of cytolytic hepatitis, hepatic failure, hepatic necrosis, hepatorenal syndrome, hepatic encephalopathy and death. In many cases the presence of pre-existing liver enzyme abnormalities, genetic disease, infection with hepatitis B or hepatitis C virus, alcohol abuse, anorexia, concomitant use of other potentially hepatotoxic drugs and ongoing injecting drug use may have a causative or contributory role.

When a hepatic event is suspected further biological and etiological evaluation is required.

Respiratory Depression: some cases of death due to respiratory depression have been reported, particularly when used in combination with benzodiazepines (see 4.5 Interaction with other medicaments and other forms of interaction) or when buprenorphine was not used according to labelling.

Hepatitis, hepatic events:

The spectrum of abnormalities ranges from transient asymptomatic elevations in hepatic transaminases to case reports of hepatic failure. In many cases the presence of pre-existing liver enzyme abnormalities, infection with hepatitis B or hepatitis C virus, concomitant use of other potentially hepatotoxic drugs and ongoing injecting drug use may have a causative or contributory role. When a hepatic event is suspected and the causality is unknown, further evaluation is required.

Hepatic impairment

The effects of hepatic impairment on the pharmacokinetics of buprenorphine were evaluated in a post-marketing study. Buprenorphine is extensively metabolized in the liver, plasma levels were found to be higher for buprenorphine in patients with moderate and severe hepatic impairment. Patients should be monitored for signs and symptoms of precipitated opioid withdrawal, toxicity or overdose caused by increased levels of buprenorphine. Subutex sublingual tablets should be used with caution in patients with moderate hepatic impairment (see section 4.3 and 5.2). In patients with severe hepatic insufficiency the use of buprenorphine is contraindicated.

Renal impairment

Renal elimination plays a relatively small role (approximately 30%) in the overall clearance of buprenorphine; therefore, no dose modification based on renal function is generally required. Metabolites of buprenorphine accumulate in patients with renal failure. Caution is recommended dosing patients with severe renal impairment (creatinine clearance < 30 ml/min) (see section 5.2).

Use in adolescents

Due to lack of data in adolescents (age 16 -18), patients in this age group should be more closely monitored during treatment.

Additional text:

Opioids may elevate cerebrospinal fluid pressure, which may cause seizures, so opioids should be used with caution in patients with head injury, intracranial lesions, other circumstances where cerebrospinal pressure may be increased, or history of seizure.

Opioids should be used with caution in patients with hypotension, prostatic hypertrophy or urethral stenosis.

Opioid-induced miosis, changes in the level of consciousness or changes in the perception of pain as a symptom of disease may interfere with patient evaluation or obscure the diagnosis or clinical course of concomitant disease.

Opioids should be used with caution in patients with myxoedema, hypothyroidism, or adrenal cortical insufficiency (e.g. Addison's disease).

Opioids have been shown to increase intracholedochal pressure, and should be used with caution in patients with dysfunction of the biliary tract.

Opioids should be administered with caution to elderly or debilitated patients.

Patients should be warned that it is extremely dangerous to self administer non-prescribed benzodiazepines whilst taking this product, and should also be cautioned to use benzodiazepines concurrently with this product only as prescribed (see section 4.4).

**Interaction with
Other Medicaments
and Other Forms of
Interaction**

Other central nervous system depressants; other opioid...
The reduced level of alertness can make driving and using machinery hazardous.

Additional text:

opioid analgesics: Adequate analgesia may be difficult to achieve when administering a full opioid agonist in patients receiving buprenorphine. The potential for overdose also exists with a full agonist, especially when attempting to overcome buprenorphine partial agonist effects, or when buprenorphine plasma levels are declining.

Naltrexone: This is an opioid antagonist that can block the pharmacological effects of buprenorphine. For opioid dependent patients currently receiving buprenorphine treatment, naltrexone may precipitate a sudden onset of prolonged and intense opioid withdrawal symptoms. For patients currently receiving naltrexone treatment, the intended therapeutic effects of buprenorphine administration may be blocked by naltrexone.

CYP 3A4 inhibitors: .. Patients receiving Subutex should be closely monitored and may require dose reduction if combined with potent CYP3A4 inhibitors (e.g. protease inhibitors like ritonavir, nelfinavir or indinavir, or azole antifungals such as ketoconazole and itraconazole, or macrolide antibiotics)
CYP3A4 inducers: Concomitant use of CYP3A4 inducers with buprenorphine may decrease buprenorphine plasma concentrations, potentially resulting in sub-optimal treatment of opioid dependence with buprenorphine

Pregnancy

There are no adequate data from the use of buprenorphine in pregnant women.
Buprenorphine should be used during pregnancy only if the potential benefit outweighs the potential risk to the foetus.

Long-term administration During the last three months of pregnancy, may cause a withdrawal syndrome in neonates (e.g. hypertonia, neonatal tremor, neonatal agitation, myoclonus or convulsions). The syndrome is generally delayed from several hours to several days after birth. Due to the long half-life of buprenorphine, neonatal monitoring for several days should be considered at the end of pregnancy to prevent the risk of respiratory depression or withdrawal syndrome in neonates.

Pregnancy

During the last three months of pregnancy, chronic use of buprenorphine may be responsible for a withdrawal syndrome in neonates.

pregnancy Fertility, and Lactation

Subutex may cause drowsiness, dizziness or impaired thinking, especially during treatment induction and dose adjustment

Effects on ability to drive and use machines

Additional text:

Summary of safety profile

The most commonly reported adverse drug reactions were those related to withdrawal symptoms (e.g.

Adverse events

insomnia, headache, nausea and hyperhidrosis) and pain.

Table 1: Adverse effects observed in pivotal clinical studies and / or post marketing surveillance listed by body system

<i>System Organ Class</i>	Very common (≥1/10)	Common (≥1/100 to <1/10)	Frequency not known
<i>Infections and infestations</i>		Bronchitis Infection Influenza Pharyngitis Rhinitis	
<i>Blood and lymphatic system disorders</i>		Lymphadenopathy	
<i>Metabolism and nutrition disorders</i>		Decreased appetite	
<i>Psychiatric disorders</i>	Insomnia	Agitation Anxiety Depression Hostility Nervousness Paranoia Thinking abnormal	Drug dependence
<i>Nervous system disorders</i>	Headache	Dizziness Hypertonia Migraine Paraesthesia Somnolence Syncope Tremor	
<i>Eye disorders</i>		Lacrima disorder Mydriasis	
<i>Cardiac disorders</i>		Palpitations	
<i>Vascular disorders</i>		Vasodilatation	
<i>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</i>		Cough Dyspnoea Yawning	
<i>Gastrointestinal disorders</i>	Nausea	Abdominal pain Constipation Diarrhoea Dry mouth Dyspepsia Gastrointestinal disorder Flatulence Tooth disorder Vomiting	
<i>Skin and subcutaneous tissue disorders</i>	Hyperhidrosis	Rash	
<i>Musculoskeletal, connective tissue and bone disorders</i>		Arthralgia Back pain Bone pain Muscle spasms Myalgia Neck pain	
<i>Reproductive</i>		Dysmenorrhoea	

observed with buprenorphine administration are:

- Constipation
- Headaches
- Insomnia
- Asthenia
- Drowsiness
- Nausea and vomiting
- Fainting and dizziness
- Orthostatic hypotension
- Sweating

<i>e system and breast disorders</i>					
<i>General disorders and administration site conditions</i>	Drug withdrawal syndrome Pain	Asthenia Chest pain Chills Malaise Oedema peripheral Pyrexia	Drug withdrawal syndrome neonatal	Other side effects that have been reported are:	
<p>The most common signs and symptoms of hypersensitivity include rashes, urticaria, and pruritus. Cases of bronchospasm, angioedema, and anaphylactic shock have been reported (see section 4.3).</p> <p>Transaminase increase, hepatitis, acute hepatitis, cytolytic hepatitis, jaundice, hepatorenal syndrome, hepatic encephalopathy, and hepatic necrosis have occurred (see section 4.4).</p> <p>Neonatal drug withdrawal syndrome has been reported among newborns of women who have received buprenorphine during pregnancy.</p> <p>Hallucination, orthostatic hypotension, urinary retention and vertigo have been reported.</p>				<p>Cases of bronchospasm, angioneurotic oedema and anaphylactic shock has also been reported.</p> <ul style="list-style-type: none"> - hepatic necrosis and hepatitis (see 4.4 Special warnings and special precautions for use) - hallucinations - urinary retention <p>In case of IV misuse, local reactions, sometimes septic, and potentially serious acute hepatitis have been reported (see "Special warnings and special precautions for use").</p>	
<p>Symptoms</p> <p>Preliminary symptoms of overdose may also include somnolence, amblyopia, miosis, hypotension, nausea, vomiting and / or speech disorders.</p>					overdose

מצ"ב העלון, שבו מסומנות החמורות המבוקשות על רקע צהוב. שינויים שאינם בגדר החמורות סומנו (בעלון) בצבע שונה (על רקע כחול). יש לסמן רק תוכן מהותי ולא שינויים במיקום הטקסט.

הועבר בדואר אלקטרוני בתאריך: 14.7.2015

הודעה על החמרה (מידע בטיחות) בעלון לצרכן

(מעודכן 05.2013)

תאריך: 14.7.2015

Subutex 2mg 133-88-29872

שם תכשיר באנגלית ומספר הרישום

Subutex 8mg 133 87 29873 00

שם בעל הרישום Naomi Shaco-Ezra Ltd

טופס זה מיועד לפרוט ההחמרות בלבד !

ההחמרות המבוקשות		
פרק בעלון	טקסט נוכחי	טקסט חדש
התוויות		
מתי אין להשתמש בתכשיר?	אם הנך סובל משיכרות או מסימנים של גמילה מאלכוהול, כגון בלבול ורעידות (המתרחשים כתוצאה מהפסקה בשתיית אלכוהול) והזיות (ראייה ושמיעה של דברים שאינם קיימים)	הנך סובל משיכרות בשל צריכת אלכוהול או הנך סובל מרעד, הזעה, בלבול, חרדה, או הזיות שנגרמו על-ידי אלכוהול.
אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה:	-----	<ul style="list-style-type: none"> שימוש וניצול לרעה תרופה זו יכולה להוות מטרה עבור אנשים העושים שימוש לרעה בתרופות מרשם. יש לשמור את התרופה במקום בטוח כדי להגן עליה מפני גניבה. אין לתת תרופה זו לאף אחד אחר; היא יכולה לגרום למוות או לפגוע בו. בעיות נשימה ישנם אנשים שמתו בשל כשל נשימתי (אי יכולת לנשום) כיוון שעשו שימוש לרעה בתרופה זו או נטלו אותה בשילוב עם מדכאי מערכת עצבים מרכזית אחרים כגון אלכוהול, בנודיאזפינים (להרגעה) או אופיאטים אחרים. תסמיני גמילה תכשיר זה יכול לגרום לתסמיני גמילה אם נטלת אותו פחות מ- 6 שעות לאחר שימוש באופיאט קצר טווח (כגון מורפין, הרואין) או פחות מ- 24 שעות לאחר שימוש באופיאט ארוך טווח כגון מתדון. סובוטקס יכול לגרום לתסמיני גמילה אם הפסקת ליטול אותו בבת אחת. פגיעה בכבד דווח על פגיעה בכבד, בעיקר אם נעשה שימוש לרעה בתרופה. פגיעה בכבד יכולה להיגרם גם כתוצאה מזיהומים ויראליים (דלקת כבד כרונית מסוג C), שימוש לרעה באלכוהול, אנוקסיה או שימוש בתרופות אחרות היכולות לפגוע בכבד (ראה סעיף 4). יתכן ורופאך יורה על ביצוע בדיקות דם שגרתיות לשם מעקב על מצב הכבד שלך. עלייך ליידע את הרופא לפני התחלת הטיפול בסובוטקס אם הנך סובל מבעיות בכבד. לחץ דם תרופה זו יכולה לגרום לירידה פתאומית בלחץ הדם ולהרגשת סחרחורת אם הנך קם משיבה או משכיבה מהר מדי. אבחון מצבים רפואיים שאינם קשורים תרופה זו עלולה להסוות סימני כאב שיכולים לסייע לאבחון של מחלות מסוימות. אל תשכח ליידע את הרופא שלך שהנך נוטל תרופה זו.
אין להשתמש בתרופה מבלי להיוועץ ברופא לפני התחלת הטיפול:	אם הינך בהריון. אם הינך סובל/ת או סבלת בעבר מליקוי במערכת הנשימה (כגון אסתמה או קשיי נשימה). אם הינך סובל/ת או סבלת בעבר מליקוי בתפקוד הכבד כגון עלייה באנזימי כבד, דלקות כבד כרוניות או שהינך נוטל/ת תרופות המשפיעות לרעה על הכבד. אם הינך סובל/ת מליקוי בתפקוד	<p>הנך סובל מאסתמה או מבעיות נשימה אחרות.</p> <p>- הנך סובל מבעיות בכבד כגון הפטיטיס (דלקת כבד)</p> <p>- הנך סובל מלחץ דם נמוך</p> <p>- סבלת לאחרונה מפציעת ראש או ממחלות מוח</p> <p>- הנך סובל ממחלת כליות.</p> <p>- הנך סובל מבעיות במערכת השתן (במיוחד</p>

הכליות.	ערמונית מוגדלת בגברים) - הנך סובל מבעיות בבלוטת התריס - הנך סובל משיבוש במערכת האנדוקרינית (כגון מחלת אדיסון).
תגובות בין תרופתיות:	- נטילת מנה לא נכונה של בנזודיאזפינים יכולה לגרום למוות עקב כשל נשימתי (חוסר יכולת לנשום). - נלטרקסון יכול למנוע מסובוטקס לפעול. אם הנך נוטל נלטרקסון בזמן נטילת סובוטקס הנך עלול לחוות התפרצות פתאומית של תסמיני גמילה ממושכים וחזקים.
הריון והנקה:	יידעי את הרופא אם הינך בהיריון או מתכוונת להיכנס להריון תרופות כגון סובוטקס כשנלקחות בזמן הריון, בעיקר בהיריון מתקדם, עלולות לגרום לתסמיני גמילה כולל בעיות נשימה ביילוד. תסמינים אלה יכולים להופיע מספר ימים לאחר הלידה.
כיצד תשתמש בתרופה:	○ על מנת להימנע מתסמיני גמילה פתאומיים, יש להתחיל טיפול בסובוטקס במצב שיש כבר סימנים ברורים של גמילה.
תופעות לוואי:	תופעות לוואי נוספות <div> <div>תופעות לוואי שכיחות מאד (תופעות שיכולות להשפיע על יותר מ-1 מ-10 אנשים):</div> <div> <div>תסמיני גמילה מסמים, כאבי ראש, הזעה, נדודי שינה (חוסר יכולת לישון), בחילה, כאב</div> <div>תופעות לוואי שכיחות (תופעות שיכולות להשפיע על עד 1 מ-10 אנשים)</div> <div> כאבי בטן, עצבנות, חרדה, כאבי מפרקים, חולשה, כאב גב, כאב עצמות, ברוניטיס, כאב בחזה, צמרמורות, עצירות, שיעול, ירידה בתיאבון, דיכאון, שלשול, סחרחורת, יובש בפה, כאבי מחזור, קלקול קיבה, קוצר נשימה, נפיחות, הפרעות בעיכול, עוינות, עליה בטונוס שרירים, זיהום, שפעת, עצבנות, הפרעה בדמע (עייניים רטובות), נפיחות בבלוטות לימפה, תחושת חולי, מיגרנה, התכווצויות שרירים, אישונים מורחבים, כאב שרירים, כאב צוואר, דפיקות לב, פרנויה, תחושת נימול בכפות ידיים ורגליים, נפיחות (בידיים ורגליים), כאב גרון וכאב בבליעה, חוס, פריחה, ישנוניות, הרגשת עילפון, חשיבה לא נורמלית, הפרעות בשיניים, רעד; התרחבות כלי הדם, הקאה, פיהוק </div> </div> <div> <div>תופעות לוואי בשכיחות שאינה ידועה (לא ניתן להעריך שכיחות מהנתונים הזמינים):</div> <div>תלות בסמים, תסמונת גמילה מסמים ביילוד</div> </div> </div>

מצ"ב העלון, שבו מסומנות ההחמרות המבוקשות על רקע צהוב. שינויים שאינם בגדר החמרות סומנו (בעלון) בצבע כחול. יש לסמן רק תוכן מהותי ולא שינויים במיקום הטקסט.

.....

.....