

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Subutex 2 mg resoribletti

Subutex 8 mg resoribletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Buprenorfiinihydrokloridi, joka vastaa 2 mg tai 8 mg buprenorfiiniemästä.
Täydellinen apuaineluettelo, ks. 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Resoribletti.

2 mg:

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, soikea, litteä, viistoreunainen tabletti, jossa on merkintä B2 toisella puolella.

8 mg:

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, soikea, litteä, viistoreunainen tabletti, jossa on merkintä B8 toisella puolella.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

Opioidiriippuvuuden vieroitus- ja korvaushoito lääkehoidon, sosiaalisen ja psykologisen hoidon osana.

Käyttörajoitus: Lääkettä tulee käyttää vain Sosiaali- ja terveysministeriön asetuksen ”opioidiriippuvaisten henkilöiden vieroitus-, korvaus- ja ylläpito- ja hoitotoimista eräillä lääkkeillä” mukaisesti ja siinä määrättyissä yksiköissä, joissa lääke luovutetaan käyttöön valvotusti. Sitä ei saa määrätä toimitettavaksi apteekista.

4.2. Annostus ja antotapa

Subutex-resoribletit on tarkoitettu aikuisten ja yli 15-vuotiaitten nuorten hoitoon, jotka tahtovat irrottautua päihderiippuvuudestaan.

Subutex-hoitoa aloitettaessa lääkärin tulee ottaa huomioon buprenorfiinimolekyylin osittainen agonistiprofiili. Buprenorfiini sitoutuu μ - ja κ -opiaattireseptoreihin, ja saattaa voimistaa opioidiriippuvaisten potilaiden vieroitusoireita.

Tabletti laitetaan kielen alle, josta se liukenee yleensä noin 5-10 minuutissa. Tablettia ei saa pureskella eikä niellä. Lääkärin tulee kertoa potilaalle, että tämä lääke on tehokas ja turvallinen ainoastaan kielen alta imeytyvänä.

Hoidon aloitus: alkuannos on 0,8 – 4 mg/vrk kerta-annoksena.

- *opioidien väärinkäyttäjät, joilla vieroitusta ei ole aloitettu:* yksi Subutex-annos sublinguaalisesti vähintään 4 tuntia viimeisestä opioidikäyttökerrasta tai ensimmäisten päihdehimo-oireiden ilmaantuessa.

- *metadonia saavat potilaat:* ennen Subutex-hoidon aloittamista metadoniannos tulee pienentää, niin

että se on korkeintaan 30 mg/vrk. Subutex saattaa voimistaa metadonista riippuvaisten potilaiden vieroitusoireita.

Annostuksen säätäminen ja ylläpito:

Subutex-annosta tulee suurentaa asteittain kliinisen vaikutuksen mukaan. Suurin vuorokausiannos on 16 mg. Annos sovitetaan potilaan kliinisen ja psykologisen tilan mukaan.

Annostuksen pienentäminen ja hoidon lopettaminen:

Kun potilaan tila on vakiintunut, annostusta voidaan asteittain vähentää pienemmäksi ylläpitoannokseksi; joidenkin potilaiden kohdalla hoidon lopettaminen saattaa olla mahdollista. Resoribletteja on saatavilla 2 mg ja 8 mg vahvuuksina, joten annostuksen sovittaminen on yksinkertaista. Mahdollisen relapsin vuoksi potilaiden seuranta buprenorfiinihoidon jälkeen on tarpeen.

Erityisryhmät

Maksan vajaatoimintapotilaat

Jos potilaalla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta, suositellaan pienempiä aloitusannoksia ja varovaista annostitrausta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Buprenorfiini on vasta-aiheinen, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

4.3. Vasta-aiheet

- Yliherkkyys buprenorfiinille
- Vaikea hengityksen toiminnanvaja
- Vaikea maksan toiminnanvaja
- Akuutti alkoholismi tai delirium tremens
- Imetys

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varoitukset

Subutex resoribletteja suositellaan ainoastaan opioidilääkeriippuvuuskien hoitoon.

Lääkkeen väärinkäytön mahdollisuus tulee ottaa huomioon (esim. laskimonsisäinen käyttö), erityisesti hoidon alussa.

Sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien tai bentsodiatsepiinien kaltaisten lääkkeiden, samanaikaisesta käytöstä aiheutuvat riskit

Subutex-valmisteen samanaikainen käyttö sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien tai bentsodiatsepiinien kaltaisten lääkkeiden, kanssa saattaa johtaa sedaatioon, hengityslamaan, koomaan ja kuolemaan. Näistä riskeistä johtuen sedatiivisia lääkkeitä tulee määrätä samanaikaisesti ainoastaan potilaille, joille vaihtoehtoiset hoitomuodot eivät ole mahdollisia. Mikäli Subutex-valmistetta päätetään määrätä samanaikaisesti sedatiivisten lääkkeiden kanssa, pienintä tehokasta annosta tulee käyttää, ja hoidon keston tulee olla mahdollisimman lyhyt.

Potilaita tulee seurata tarkkaan hengityslaman ja sedaation merkkien ja oireiden varalta. Tämän vuoksi on erittäin suositeltavaa kertoa näistä oireista potilaille ja heidän hoitajilleen, jotta he voivat olla tietoisia näistä oireista (ks. kohta 4.5).

Vaikea hengitysdepressio: muutamia hengitysdepressiosta johtuvia kuolemantapauksia on raportoitu, erityisesti bentsodiatsepiinien käytön yhteydessä (ks. kohta 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset) tai kun buprenorfiinia on käytetty ohjeiden vastaisesti.

Hepatiitti, maksasairaudet: buprenorfiinia käyttävillä potilailla on kuvattu maksakuoliota ja maksatulehdusta, johon liittyy keltaisuutta. Nämä tilanteet ovat yleensä päättyneet suotuisasti. Syy-

seuraussuhde ei ole täysin selvillä. Mikäli epäillään maksan sairaustilaa, eikä sen syy ole tiedossa, tarvitaan lisäselvityksiä. Mikäli maksakuolion tai keltaisuuden syyksi epäillään Subutex-hoitoa, hoito tulee keskeyttää niin nopeasti kuin potilaan kliininen tila sen sallii. Jos lääkehoitoa jatketaan, maksan toimintaa tulee seurata. Akuutteja, vakavia maksavaurioita on myös raportoitu väärinkäytön yhteydessä, erityisesti laskimonsisäisesti käytettynä. Näitä maksavaurioita on pääasiassa havaittu suuria annoksia käytettäessä. Niitä saattavat edistää virusinfektiot (erityisesti krooninen C-hepatiitti), alkoholin väärinkäyttö, anoreksia ja muiden mahdollisesti maksatoksisten aineiden samanaikainen käyttö.

Unenaikaiset hengityshäiriöt

Opioidit voivat aiheuttaa unenaikaisia hengityshäiriöitä, mukaan lukien sentraalista uniapneaa ja unenaikaista hypoksemiaa. Opioidien käyttö lisää sentraalisen uniapnean riskiä annosriippuvaisesti. Jos potilaalla on sentraalista uniapneaa, opioidien kokonaisannoksen pienentämistä on harkittava.

Serotoniinioireyhtymä

Subutex-valmisteen ja muiden serotonergisten lääkeaineiden, kuten MAO:n estäjien, selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI-lääkkeiden), serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjien (SNRI-lääkkeiden) tai trisyklisen masennuslääkkeiden, samanaikainen käyttö voi johtaa serotoniinioireyhtymään, joka voi olla hengenvaarallinen tila (ks. kohta 4.5).

Jos muiden serotonergisten lääkeaineiden samanaikainen käyttö on kliinisesti tarpeen, potilasta on tarkkailtava huolellisesti etenkin hoitoa aloitettaessa ja annosta suurennettaessa.

Serotoniinioireyhtymän oireita ovat esimerkiksi mielentilan muutokset, autonomisen hermoston epävakaus, neuromuskulaariset poikkeavuudet ja/tai maha-suolikanavan oireet.

Jos potilaalla epäillään serotoniinioireyhtymää, on syytä harkita annoksen pienentämistä tai hoidon keskeyttämistä oireiden vaikeusasteesta riippuen.

Valmiste saattaa aiheuttaa opioidivieroitusoireita, mikäli sitä annetaan päihdepotilaille alle 4 tuntia viimeisestä päihteen käyttökerrasta (ks. kohta 4.2 Annostus ja antotapa).

Kuten muillakin opioideilla, varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa buprenorfiinilla potilaita, joilla on

- pään vamma ja kohonnut aivopaine
- hypotensio
- eturauhasen liikakasvu ja virtsaputken ahtauma.

Valmiste saattaa aiheuttaa uneliaisuutta, joka voi korostua, jos käytetään jotain muuta keskushermostoon vaikuttavaa ainetta, kuten alkoholia, erilaisia rauhoittavia lääkkeitä tai unilääkkeitä (ks. kohta 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset).

Valmiste saattaa aiheuttaa ortostaattista hypotensiota.

Eläinkokeet, samoin kuin kliininen kokemus, ovat osoittaneet, että buprenorfiini saattaa aiheuttaa lievää riippuvuutta.

Urheilijoiden tulee ottaa huomioon, että tämä lääke saattaa doping-testissä johtaa positiiviseen reaktioon.

Käyttö lapsille: Alle 15-vuotiaista lapsista ei ole tutkittua tietoa, joten Subutexia ei tulisi käyttää alle 15-vuotiaille lapsille.

Erityisesti huomattavaa

Valmistetta tulee käyttää varoen potilailla, joilla on

- astma tai hengityksen vajaatoimintaa (buprenorfiinin käytön yhteydessä on kuvattu hengitystapauksia)
- munuaisten vajaatoimintaa (annetusta annoksesta 20 % eliminoiduu munuaisten kautta, joten munuaisten kautta poistuminen saattaa viivästyä)

- maksan vajaatoiminta (buprenorfiinin maksametabolia saattaa muuttua).

Subutex-resoribletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen, perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, laktaasipuutos tai glukoosi-galaktoosin imeytymishäiriö, ei tulisi käyttää tätä valmistetta. Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminnan vaikutusta buprenorfiinin farmakokinetiikkaan arvioitiin markkinoilletulon jälkeisessä tutkimuksessa. Buprenorfiini metaboloituu laajalti maksassa, minkä takia plasman pitoisuuksien todettiin olevan koholla kerta-annoksen annon jälkeen potilailla, joilla oli keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta. Jos potilaalla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta, suositellaan pienempiä aloitusannoksia ja varovaista annostitrausta. Buprenorfiinia on käytettävä varoen, jos potilaalla on keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2 ja 5.2). Buprenorfiinin käyttö on vasta-aiheista, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

Lähtötilanteen maksan toimintakokeita ja virushepatiittitilastuksen dokumentointia suositellaan ennen hoidon aloittamista. Maksatoiminnan säännöllinen seuranta on suositeltavaa. Potilaita on seurattava suurentuneiden buprenorfiinipitoisuuksien aiheuttaman toksisuuden ja yliannostuksen oireiden ja löydösten varalta.

Buprenorfiinin on osoitettu suurentavan sapsenjohtimen painetta samassa määrin kuin muiden opioidialgeettien, minkä takia buprenorfiinin annossa on noudatettava varovaisuutta, jos potilaan sappitiet toiminta on heikentynyt.

4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Subutexia ei tule ottaa samanaikaisesti alkoholijuomien tai alkoholia sisältävien lääkkeiden kanssa. Alkoholi vahvistaa buprenorfiinin sedatiivista vaikutusta, ja saattaa heikentää vaarallisesti ajokykyä ja koneiden käyttökykyä.

Buprenorfiinilla ja ketokonatsolilla tehdyssä interaktiotutkimuksessa buprenorfiinin ja norbuprenorfiinin pitoisuudet kohosivat. Subutex-hoitoa saavia potilaita on tarkkailtava huolellisesti ja heidän saamaansa annosta mahdollisesti pienennättävä, jos samanaikaisesti annetaan CYP3A4:n estäjiä (esim. ketokonatsolia, gestodeenia, TAO:a, HIV-proteaasin estäjiä ritonaviiria, indinaviiria ja sakinaviiria).

Buprenorfiinin yhteisvaikutusta CYP3A4-entsyymiä indusoivien aineiden kanssa ei ole tutkittu. Siksi on suositeltavaa, että Subutexia saavia potilaita tarkkaillaan huolellisesti, jos samanaikaisesti annetaan entsyymiä indusioivia aineita (esim. fenobarbitaalia, karbamatsipiinia, fenytoiinia, rifampisiinia).

Subutexia tulee käyttää varoen seuraavien aineiden kanssa:

- Sedatiiviset lääkkeet kuten bentsodiatsepiinit tai bentsodiatsepiinien kaltaiset lääkkeet
Opioidien samanaikainen käyttö sedatiivisten lääkkeiden kanssa, kuten bentsodiatsepiinien tai bentsodiatsepiinien kaltaisten lääkkeiden, lisää sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman riskiä additiivisen keskushermostoa lamaavan vaikutuksen vuoksi. Annosta ja samanaikaisen käytön kestoa tulee rajoittaa (ks. kohta 4.4).
- Muut keskushermostoa lamaavat lääkkeet; muut opioidijohdannaiset (analogit ja antitussiväit);
eräät depressiolääkkeet, sedatiiviset H₁-reseptoriantagonistit, barbituraatit, muut neuroosilääkkeet kuin bentsodiatsepiinit, neuroleptit, klonidiini ja sen sukuiset aineet. Edellä mainittujen lääkkeiden samanaikainen käyttö Subutexin kanssa voimistaa keskushermostodepressiota ja saattaa heikentää vaarallisesti ajokykyä ja kykyä käyttää koneita.
- Subutex-valmistetta on käytettävä varoen, jos sen kanssa käytetään samaan aikaan seuraavia

lääkkeitä:

Serotonergiset lääkevalmisteet, kuten MAO:n estäjät, selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI), serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI) tai trisykliset masennuslääkkeet; näiden lääkkeiden samanaikainen käyttö suurentaa serotoniinioireyhtymän (joka voi olla hengenvaarallinen tila) riskiä (ks. kohta 4.4).

- Tähän mennessä ei ole havaittu merkittäviä interaktioita buprenorfiinin ja kokaiinin välillä; päihteiden sekakäyttäjät yhdistävät yleisimmin opioidit juuri kokaiinin kanssa.

4.6. Raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa riittävästi tietoa, jotta voitaisiin arvioida Subutexin vaikutusta raskauteen. Raskauden loppuvaiheessa lyhytaikaisestikin annetut suuret annokset voivat aiheuttaa hengitysdepression vastasyntyneessä. Buprenorfiinin jatkuva käyttö viimeisen raskauskolmanneksen aikana saattaa aiheuttaa vastasyntyneelle vieroitusoireyhtymän. Näin ollen buprenorfiinin käyttö raskauden toisen sekä viimeisen kolmanneksen aikana ei ole suositeltavaa.

Mikäli raskauden lopulla on otettu yksittäisiä suuria annoksia buprenorfiinia tai valmistetta on käytetty pitkäaikaisesti, on syytä tarkkailla vastasyntyntä, jotta vältettäisiin hengitysdepression mahdollisuus tai vieroitusoireyhtymä.

Imetys

Buprenorfiini erittyy äidinmaitoon. Valmistetta ei siksi tule käyttää imetyksen aikana.

4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Subutex saattaa aiheuttaa uneliaisuutta, erityisesti samanaikaisesti alkoholin tai keskushermostoa lamaavien lääkkeiden kanssa otettuna. Sen vuoksi on syytä noudattaa varovaisuutta ajettaessa autoa tai käytettäessä koneita. (Ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

4.8. Haittavaikutukset

Haittavaikutusten ilmeneminen riippuu potilaan sietokynnyksestä, joka päihteiden väärinkäyttäjillä on tavallista korkeampi.

Buprenorfiinin antoon liittyviä yleisiä haittavaikutuksia (>1/100, <1/10) ovat:

- ummetus
- päänsärky
- unettomuus
- astenia
- uneliaisuus
- pahoinvointi ja oksentelu
- pyörtyminen ja huimaus
- ortostaattinen hypotensio
- hikoilu

Harvinaisia haittavaikutuksia (>1/1 0000, <1/1 000) ovat:

- hengitysdepressio (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet ja 4.5 Interaktiot).
- maksakuolio ja hepatiitti (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet)
- hallusinaatiot
- bronkospasmi
- angioneuroottinen edeema
- anafylaktinen sokki

Laskimonsisäisen väärinkäytön yhteydessä on raportoitu paikallisia reaktioita, toisinaan septisiä, sekä mahdollisesti vakavaa, akuuttia hepatiittia (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

Voimakkaasti lääkeriippuvaisilla potilailla buprenorfiinin aloitusannos saattaa aiheuttaa samankaltaisia vieroitusoireita kuin naloksoni.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9. Yliannostus

Buprenorfiinin turvallisuusmarginaali näyttää sen osittaisten opioidiagonisti/antagonisti-ominaisuuksien vuoksi olevan laaja.

Tahattoman yliannostuksen tapauksessa potilaan sydämen ja hengityksen tilaa tulee seurata tarkasti ja antaa asianmukainen hoito.

Hoito: hengitysdepression oireiden mukainen hoito normaalin tehohoidon mukaisesti. Mikäli käytetään opioidiantagonistia (esim. naloksonia), Subutexin pitkä vaikutusaika tulee ottaa huomioon.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1. Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Opioidiriippuvuuden hoitoon käytettävät lääkeaineet, ATC-koodi: N07BC01.

Buprenorfiini on osittainen opioidiagonisti/antagonisti, joka kiinnittyy aivojen μ - ja κ -reseptoreihin. Sen vaikutus opioidiriippuvuuden korvaavassa hoidossa perustuu sen hitaasti reversiibeliin sidokseen μ -reseptoreihin, joka minimoi päihdepotilaan päihteiden tarpeen pitkään.

Buprenorfiinin turvallisuusmarginaali on sen osittaisen agonisti/antagonistivaikutuksen vuoksi laaja. Tämä vähentää sen depressiovaikutusta, erityisesti sydämen ja hengityksen toimintaan kohdistuvaa.

5.2. Farmakokineetiikka

Absorptio

Oraalisesti otettu buprenorfiini käy läpi maksan alkureitin metabolian sekä N-dealkylaation ja glukurokonjugaation ohutsuolessa. Tämän vuoksi oraalinen antoreitti ei ole tälle lääkkeelle sopiva.

Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 90 minuuttia sublinguaalisen annon jälkeen, ja annos/vaikutussuhde on suoraviivainen välillä 2-16 mg.

Jakautuminen

Buprenorfiinin imeytymistä seuraa nopea jakautumisvaihe ja 2-5 tunnin puoliintumisaika.

Metabolija eliminoituminen

Buprenorfiini metaboloituu 14-N-dealkylaation ja kantamolekyylin ja dealkyloituneen metaboliitin glukurokonjugaation kautta. N-dealkyylibuprenorfiini on μ -agonisti, jolla on heikko luontainen

aktiivisuus.

Buprenorfiini eliminoituu bi- tai trieksponentiaalisesti, sen viimeinen eliminoitumisvaihe kestää 20-25 tuntia, johtuen osittain buprenorfiinin uudelleen absorboitumisesta konjugoidun johdoksen hydrolyysin jälkeen suolistossa, osittain molekyylin voimakkaasta lipofiilisyydestä.

Buprenorfiini eliminoituu glukurokonjugoitujen metaboliittien sappierityksen kautta pääasiassa (80 %) ulosteisiin, lopu eliminoituu virtsaan.

5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Buprenorfiinin akuutti toksisuus on määritetty hiirellä ja rotalla oraalisen ja parenteraalisen annon jälkeen. Hiirellä LD₅₀-annokset olivat intravenoosin, intraperitoneaalisen ja oraalisen annon jälkeen 26, 94 ja 261 mg/kg. Rotalla LD₅₀-annokset olivat intravenoosin, intraperitoneaalisen ja oraalisen annon jälkeen 35, 243 ja 600 mg/kg.

Kun annostusta jatkettiin koirilla (beagle) kuukauden ajan subkutaanisesti, reesusapinoilla oraalisesti kuukauden ajan ja rotilla ja paviaaneilla intramuskulaarisesti kuuden kuukauden ajan, buprenorfiinilla havaittiin merkittävän vähäistä kudosis- ja biokemiallista toksisuutta.

Tutkittaessa teratologiaa ja lisääntymiskykyä intramuskulaarisella annolla rotille ja kaniineille havaittiin, ettei buprenorfiinilla ole embryotoksista, embryoletaalista tai teratogeenista vaikutusta, eikä haittavaikutuksia vieroituksen aikana. Rotilla ei ilmennyt haitallista vaikutusta hedelmällisyyteen tai lisääntymistoimintaan yleensä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1. Apuaineet

Laktoosimonohydraatti, mannitoli, maissitärkkelys, povidoni K30, sitruunahappo, natriumsitraatti, magnesiumstearaatti.

6.2. Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3. Kesto aika

2 mg: 2 vuotta

8 mg: 2 vuotta

6.4. Säilytys

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa.

6.5. Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

7 ja 28 tabletin läpipainopakkaukset nylon/alumiini/uPVC.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6. Käyttö- ja käsittely- sekä hävittämisohjeet

Ei erityisohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

2 mg: 13354

8 mg: 13355

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.2.1999/1.2.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

28.01.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Subutex 2 mg resoriblett, sublingual
Subutex 8 mg resoriblett, sublingual

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Buprenorfinhydroklorid motsvarande 2 mg respektive 8 mg buprenorfinbas.
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Resoriblett, sublingual.

2 mg:

Vit eller benvit, oval, platt tablett med fasad kant, märkt med B2 på den ena sidan.

8 mg:

Vit eller benvit, oval, platt tablett med fasad kant, märkt med B8 på den ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1. Terapeutiska indikationer

Avgiftning och substitutionsbehandling vid opioidberoende, som en del av patientens läkemedelsbehandling, sociala och psykologiska behandling.

Användningsbegränsning: Läkemedlet ska användas endast i enlighet med Social- och hälsovårdsministeriets förordning ”om avgiftning och substitutionsbehandling av opioidberoende personer med vissa läkemedel”, vid sådana enheter som anges i förordningen och vid vilka läkemedlet överläts till patienten under övervakning. Läkemedlet får inte ordineras för expediering på apotek.

4.2. Dosering och administreringsätt

Behandling med Subutex resoribletter är avsedd för vuxna och ungdomar över 15 år som vill bli fria från sitt opioidberoende.

När behandling med Subutex inleds ska läkaren beakta buprenorfinmolekylens partiella agonistprofil. Buprenorfin binder till μ - och κ -opioidreceptorer och kan förstärka abstinenssymtom hos opioidberoende patienter.

Resoribletten läggs under tungan, där den i regel löses upp inom cirka 5–10 minuter. Resoribletten får inte tuggas eller sväljas. Läkaren ska upplysa patienten om att en sublingual administrering är det enda effektiva och säkra sättet att ta detta läkemedel.

Initiering av behandling: Den initiala dagliga engångsdosen är 0,8–4 mg.

- *patienter som missbrukar opioider och som inte inlett avgiftning:* en dos Subutex sublingualt minst 4 timmar efter att patienten senast använt någon opioid eller när de första abstinenssymtomen uppträder.

-patienter som får metadon: metadondosen ska minskas till maximalt 30 mg/dygn innan behandlingen med Subutex inleds. Subutex kan förstärka abstinenssymtom hos patienter som är beroende av metadon.

Dosjustering och underhåll:

Subutext dosen ska ökas successivt baserat på den kliniska effekten. Den högsta dygnsdosen är 16 mg. Dosen titreras utifrån patientens kliniska och psykologiska status.

Dosreduktion och avslutande av behandling:

Efter att patientens tillstånd har stabiliserats kan dosen gradvis reduceras till en lägre underhållsdos. Hos vissa patienter kan det vara möjligt att sätta ut behandlingen. Eftersom resoribletterna är tillgängliga i styrkor om såväl 2 mg som 8 mg är det enkelt att titrera dosen efter behov. På grund av risken för återfall ska patienterna övervakas efter avslutad buprenorfinbehandling.

Särskilda patientgrupper

Patienter med nedsatt leverfunktion

Om patienten har en lindrig eller medelsvår leverfunktionsnedsättning rekommenderas lägre initiala doser och försiktig dositering (se avsnitt 4.4 och 5.2). Användning av buprenorfin är kontraindicerad om patienten har svår leverfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.3).

4.3. Kontraindikationer

- Överkänslighet mot buprenorfin
- Svår respiratorisk insufficiens
- Svår leverfunktionsnedsättning
- Alkoholintoxikation eller delirium tremens
- Amning

4.4. Varningar och försiktighet

Varningar

Subutex resoribletter rekommenderas enbart för behandling av opioidberoende.

Risken för missbruk av läkemedlet (t.ex. intravenös användning) ska beaktas, särskilt i början av behandlingen.

Risker vid samtidig användning av sederande läkemedel såsom bensodiazepiner eller bensodiazepinliknande läkemedel

Samtidig användning av Subutex och sederande läkemedel såsom bensodiazepiner eller bensodiazepinliknande läkemedel kan leda till sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker ska samtidig ordination av sederande läkemedel förbehållas patienter för vilka inga andra behandlingsalternativ finns. Om beslut fattas om att förskriva Subutex samtidigt med sedativa, ska lägsta effektiva dos användas och behandlingstiden vara så kort som möjligt.

Patienterna ska följas upp noga med avseende på tecken och symtom på andningsdepression och sedering. Därför rekommenderas starkt att patienten och vårdpersonalen uppmanas vara uppmärksamma på dessa symtom (se avsnitt 4.5).

Svår andningsdepression: ett antal dödsfall på grund av andningsdepression har rapporterats, i synnerhet vid användning i kombination med bensodiazepiner (se avsnitt 4.5, Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner) eller när buprenorfin inte använts enligt anvisningarna.

Hepatit, leversjukdomar: levernekros och hepatit förenad med ikterus har beskrivits hos patienter som använder buprenorfin. Dessa situationer har vanligen haft en gynnsam utgång. Förhållandet mellan orsak och verkan är inte helt klarlagt. Om ett sjukdomstillstånd i levern misstänks och orsaken inte är känd, krävs ytterligare utredningar. Om behandling med Subutex misstänks ha orsakat levernekros

eller ikterus ska behandlingen avbrytas så snart patientens kliniska tillstånd tillåter. Om läkemedelsbehandlingen fortsätter ska leverfunktionen övervakas. Akuta, allvariga leverskador har också rapporterats i samband med missbruk, särskilt vid intravenös användning. Dessa leverskador har i huvudsak observerats vid användning av höga doser. Virusinfektioner (särskilt kronisk hepatit C), alkoholmissbruk, anorexi och samtidigt bruk av andra potentiellt levertoxiska ämnen kan ha en bidragande roll vid uppkomsten av leverskador.

Andningsstörningar under sömn

Opioider kan orsaka andningsstörningar under sömn, inklusive central sömnapné och hypoxi. Opioidanvändning ökar risken för central sömnapné på ett dosberoende sätt. Om en patient har central sömnapné bör en minskning av den totala dosen av opioider övervägas.

Serotonergt syndrom

Samtidig användning av Subutex och andra serotonerga läkemedel såsom MAO-hämmare, selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI-läkemedel), serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI-läkemedel) eller tricykliska antidepressiva läkemedel kan leda till serotonergt syndrom, som är ett potentiellt livshotande tillstånd (se avsnitt 4.5).

Om samtidig behandling med andra serotonerga läkemedel är kliniskt motiverad rekommenderas noggrann observation av patienten, särskilt vid behandlingsstart och vid dosökningar.

Symtom på serotonergt syndrom kan vara förändrad mental status, instabilitet i autonoma nervsystemet, neuromuskulära avvikelser och/eller gastrointestinala symtom.

Om serotonergt syndrom misstänks ska dosminskning eller avbrytande av behandlingen övervägas, beroende på symtomens svårighetsgrad.

Preparatet kan orsaka opioidrelaterade abstinenssymtom hos patienter som missbrukar narkotiska preparat, om det administreras mindre än 4 timmar efter att patienten senast använt något narkotiskt preparat (se avsnitt 4.2, Dosering och administreringsätt).

Liksom med andra opioider ska försiktighet iaktas när behandling med buprenorfin ges till patienter med

- huvudskada och förhöjt intrakraniellt tryck
- hypotoni
- prostatahypertrofi och urinrörsförträngning.

Preparatet kan orsaka sömnhet, som kan förstärkas vid samtidig användning av andra ämnen som påverkar centrala nervsystemet, t.ex. alkohol, olika sederande läkemedel eller hypnotika (se avsnitt 4.5, Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner).

Preparatet kan orsaka ortostatisk hypotoni.

Djurstudier och klinisk erfarenhet har visat att buprenorfin kan orsaka lindrigt beroende.

Idrottare ska beakta att detta läkemedel kan leda till positivt dopingtest.

Pediatrik population: Inga data för behandling av barn under 15 år finns tillgängliga. Därför ska Subutex inte användas för behandling av barn under 15 år.

Observera särskilt

Preparatet ska ges med försiktighet till patienter med

- astma eller respiratorisk insufficiens (fall av andningsdepression har beskrivits i samband med användning av buprenorfin)
- nedsatt njurfunktion (20 % av den administrerade dosen elimineras via njurarna och den renala elimineringen kan därmed fördröjas)
- nedsatt leverfunktion (buprenorfins levermetabolism kan förändras).

Subutex resoribletter innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör

inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption. Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per resoriblett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

Nedsatt leverfunktion

Effekterna av nedsatt leverfunktion på farmakokinetiken för buprenorfin har utvärderats i en studie efter marknadsintroduktionen. Eftersom buprenorfin i stor utsträckning metaboliseras i levern, konstaterades förhöjda plasmanivåer efter administrering av en enkeldos hos patienter med medelsvår eller svår leverfunktionsnedsättning. Om patienten har lindrig eller medelsvår leverfunktionsnedsättning rekommenderas lägre initiala doser och försiktig dositering. Buprenorfin ska användas med försiktighet om patienten har medelsvår leverfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.2 och 5.2). Användning av buprenorfin är kontraindicerad om patienten har svår leverfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.3).

Leverfunktionstester vid utgångsläget och dokumentering av virushepatitstatus rekommenderas före insättning av behandling. Dessutom rekommenderas regelbunden kontroll av leverfunktionen. Patienterna ska övervakas med avseende på toxicitet orsakad av förhöjda buprenorfinkoncentrationer samt symptom och fynd relaterade till överdosering.

Buprenorfin har visats öka trycket i koledokus i samma grad som andra opioidanalgetika och bör därför användas med försiktighet hos patienter med nedsatt funktion i gallgångarna.

4.5. Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Subutex får inte tas tillsammans med alkoholhaltiga drycker eller läkemedel som innehåller alkohol. Alkohol förstärker den sederande effekten av buprenorfin och kan göra det farligt att köra bil och använda maskiner.

I en interaktionsstudie med buprenorfin och ketokonazol ökade koncentrationerna av buprenorfin och norbuprenorfin. Patienter som får behandling med Subutex ska övervakas noga och kan behöva en dosreducering om de samtidigt får CYP3A4-hämmare (t.ex. ketokonazol, gestoden, troleandomycin eller hiv-proteashämmarna ritonavir, indinavir och sakvinavir).

Interaktioner mellan buprenorfin och ämnen som inducerar CYP3A4-enzymet har inte undersökts. På grund av detta rekommenderas noggrann övervakning av patienter som får Subutex i kombination med ämnen som inducerar enzymet (t.ex. fenobarbital, karbamazepin, fenytoin eller rifampicin).

Subutex ska användas med försiktighet i kombination med följande ämnen:

- Sederande läkemedel såsom bensodiazepiner eller bensodiazepinliknande läkemedel; Samtidig användning av opioider och sedativa såsom bensodiazepiner eller bensodiazepinliknande läkemedel ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och död på grund av en additiv CNS-dämpande effekt. Vid samtidig användning ska dosen och behandlingslängden begränsas (se avsnitt 4.4).
- Andra CNS-dämpande läkemedel; övriga opioidderivat (analgetika och antitussiva), vissa antidepressiva läkemedel, sedativa H₁-receptorantagonister, barbiturater, anxiolytika av annan typ än bensodiazepiner, neuroleptika, klonidin och liknande substanser. Samtidig användning av ovanstående läkemedel och Subutex förstärker den dämpande effekten på det centrala nervsystemet och kan göra det farligt att köra bil eller använda maskiner.
- Subutex ska användas med försiktighet om patienten samtidigt använder något av följande läkemedel:
Serotonerga läkemedel såsom MAO-hämmare, selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI-läkemedel), serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI-läkemedel) eller tricykliska antidepressiva läkemedel; samtidig användning av dessa läkemedel ökar risken för serotonergt syndrom, ett potentiellt livshotande tillstånd (se avsnitt 4.4).

- Hittills har inga betydande interaktioner mellan buprenorfin och kokain observerats; vid blandmissbruk kombineras opioider oftast med just kokain.

4.6. Graviditet och amning

Graviditet

Det finns inte tillräckligt med data för att kunna bedöma effekten av Subutex på graviditet. I slutet av graviditeten kan höga doser, även om de endast ges under en kort tid, orsaka neonatal andningsdepression. Kontinuerlig användning av buprenorfin under graviditetens sista trimester kan orsaka neonatal abstinenssyndrom. Därför rekommenderas inte användning av buprenorfin under graviditetens andra och sista trimester.

Om patienten under slutet av graviditeten har tagit enstaka höga doser buprenorfin eller har använt preparatet under lång tid, ska det nyfödda barnet övervakas för att minska risken för andningsdepression eller abstinenssyndrom.

Amning

Buprenorfin utsöndras i bröstmjolk. Preparatet ska därför inte användas under amning.

4.7. Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Subutex kan orsaka sömnhet, särskilt om det tas samtidigt med alkohol eller CNS-dämpande läkemedel. Därför ska patienterna iaktta försiktighet om de kör bil eller använder maskiner. (Se avsnitt 4.4, Varningar och försiktighet).

4.8. Biverkningar

Förekomsten av biverkningar beror på patientens toleransnivå, som är högre hos missbrukare än hos allmänheten.

Vanliga biverkningar ($\geq 1/100$, $< 1/10$) relaterade till administrering av buprenorfin:

- förstoppning
- huvudvärk
- sömnlöshet
- asteni
- somnolens
- illamående och kräkningar
- synkope och yrsel
- ortostatisk hypotoni
- svettningar

Sällsynta biverkningar ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$):

- andningsdepression (se avsnitt 4.4, Varningar och försiktighet och 4.5, Interaktioner)
- levernekros och hepatit (se avsnitt 4.4, Varningar och försiktighet)
- hallucinationer
- bronkospasm
- angioödem
- anafylaktisk chock

I samband med intravenöst missbruk har lokala reaktioner, ibland septiska sådana, och potentiellt allvarlig akut hepatit rapporterats (se avsnitt 4.4, Varningar och försiktighet).

Hos patienter med ett påtagligt drogberoende kan initialdosen av buprenorfin orsaka abstinenssymtom liknande de som förknippas med naloxon.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9. Överdoser

Säkerhetsmarginalen för buprenorfin verkar vara bred på grund av läkemedlets partiella opioidagonist-/opioidantagonistegenskaper.

Vid oavsiktlig överdosering ska patientens hjärtfunktion och andning övervakas noga och lämplig behandling sättas in.

Behandling: symtomatisk behandling av andningsdepression i enlighet med normal intensivvård. Om en opioidantagonist (t.ex. naloxon) används ska den långvariga effekten av Subutex beaktas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1. Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid opioidberoende, ATC-kod: N07BC01

Buprenorfin är en partiell opioidagonist-/antagonist till μ - och κ -opioidreceptorerna i hjärnan. Dess effekt vid substitutionsbehandling av opioidberoende patienter bygger på dess långsamt reversibla bindning till μ -receptorer, vilken under en längre period minimerar patienternas drogbehov.

Säkerhetsmarginalen för buprenorfin är bred på grund av läkemedlets partiella agonist-/antagonist-effekt. Detta minskar läkemedlets dämpande effekt, särskilt den som drabbar hjärtfunktion och andning.

5.2. Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Vid peroralt intag genomgår buprenorfin förstapassagemetabolism i levern samt N-dealkylering och glukuronidkonjugering i tunntarmen. Peroral användning av detta läkemedel är därför olämpligt.

Maximal plasmakoncentration uppnås 90 minuter efter sublingual administrering, och dos-koncentrationsförhållandet är linjärt mellan 2 mg och 16 mg.

Distribution

Absorptionen av buprenorfin följs av en snabb distributionsfas med en halveringstid på 2–5 timmar.

Metabolism och eliminering

Buprenorfin metaboliseras genom 14-N-dealkylering samt glukuronidkonjugering av modersubstansen och den dealkylerade metaboliten. N-dealkylbuprenorfin är en μ -agonist med svag egenaktivitet.

Elimineringen av buprenorfin är bi- eller triexponentiell, med en terminal elimineringsfas på 20–25 timmar, vilket beror dels på reabsorption av buprenorfin efter intestinal hydrolys av det konjugerade derivatet, dels på molekylens höga lipofilitet.

Buprenorfin elimineras huvudsakligen (80 %) i faeces genom gallvägsutsöndring av de glukuronid-

konjugerade metaboliterna, medan resten elimineras via urinen.

5.3. Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akut toxicitet för buprenorfin har fastställts hos mus och råtta efter oral och parenteral administrering. Hos mus var LD₅₀-doserna 26, 94 respektive 261 mg/kg vid intravenös, intraperitoneal respektive oral administrering. Hos råtta var LD₅₀-doserna 35, 243 respektive 600 mg/kg vid intravenös, intraperitoneal respektive oral administrering.

När kontinuerliga doser gavs subkutant till hundar (beagle) i en månad, oralt till rhesusapor i en månad samt intramuskulärt till råttor och babianer i sex månader, observerades anmärkningsvärt låg vävnadstoxicitet och biokemisk toxicitet med buprenorfin.

I teratologiska studier och reproduktionsstudier med intramuskulära doser buprenorfin till råtta och kanin observerades inga embryotoxiska, embryofetala eller teratogena effekter och inga biverkningar under avväjningen. Hos råtta uppkom ingen skadlig effekt på fertilitet eller reproduktionsförmågan i stort.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1. Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat, mannitol, majsstärkelse, povidon K30, citronsyra, natriumcitrat, magnesiumstearat.

6.2. Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3. Hållbarhet

2 mg: 2 år

8 mg: 2 år

6.4. Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvaras i originalförpackningen.

6.5. Förpackningstyp och innehåll

Blistertyp (nylon/aluminium/uPVC) med 7 respektive 28 resoribletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6. Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

2 mg: 13354

8 mg: 13355

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 15 februari 1999

Datum för den senaste förnyelsen: 1 februari 2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

28.01.2022