

## **VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Subutex 100 mg depotinjektioneste, liuos

Subutex 300 mg depotinjektioneste, liuos

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Subutex 100 mg depotinjektioneste, liuos

Yksi 0,5 ml depotinjektionestettä sisältävä esitäytetty ruisku sisältää 100 mg buprenorfiinia.

Subutex 300 mg depotinjektioneste, liuos

Yksi 1,5 ml depotinjektionestettä sisältävä esitäytetty ruisku sisältää 300 mg buprenorfiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Depotinjektioneste, liuos

Kirkas, paksu, väritön tai keltainen/kullankeltainen neste.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Subutex-depotinjektio on tarkoitettu opioidiriippuvuuden korvaushoitoon lääketieteellisen, sosiaalisen ja psykologisen hoidon osana vähintään 18-vuotiaille aikuisille, jotka ovat suostuneet opioidiriippuvuuden hoitoon.

Käyttörajoitus: Lääkettä voi käyttää vain kuten Sosiaali- ja terveysministeriön asetuksessa “opioidi-riippuvaisten henkilöiden vieroitus-, korvaus- ja ylläpito- hoidosta eräillä lääkkeillä” on säädetty ja niissä terveydenhuollon yksiköissä, joissa lääkkeen annostelee potilaalle terveydenhuollon henkilökunta. Sitä ei saa määrätä toimitettavaksi apteekista potilaalle.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Vain terveydenhuollon ammattilainen saa antaa Subutex-depotinjektion.

#### Annostus

Ensin potilaalle on annettava induktiohoito ja hänen tilansa on vakautettava jollakin buprenorfiinia sisältävällä transmukosalisella valmisteella, josta potilas saa 8–24 mg buprenorfiinia vuorokaudessa vähintään 7 vuorokauden ajan. Buprenorfiinia sisältävien valmisteiden annostuksen ja induktiohoidon täytyy perustua niiden valmistetiedoissa annettuihin ohjeisiin.

Suosittelun annos buprenorfiinia sisältävällä valmisteella toteutetun induktiohoidon jälkeen on 300 mg:n annos buprenorfiinia kahtena ensimmäisenä kuukautena ja sen jälkeen 100 mg buprenorfiinia kerran kuukaudessa.

Ylläpitoannosta 300 mg buprenorfiinia kerran kuukaudessa voidaan harkita potilaille, jotka sietävät buprenorfiiniannosta 100 mg kuukaudessa mutta joilla ei todeta riittävää kliinistä vastetta itse raportoidun kiellettyjen opioidien käytön tai positiivisten virtsan opioidiseulontojen perusteella.

Pitkän puoliintumisajan vuoksi Subutex-depotinjektio annetaan kerran kuukaudessa. Injektoiden välillä on pidettävä vähintään 26 vuorokauden tauko. Enimmäisannos on 300 mg kuukaudessa.

#### *Siirtyminen vakiintuneesta ja pitkäkestoisesta transmukosaalisesta buprenorfiinihoidosta*

Jos potilas on saanut vakiintunutta ja pitkäkestoista hoitoa transmukosaalisella buprenorfiinilla (8–24 mg/vrk) ja sairauden oireet on saatu hallintaan, voidaan siirtyä suoraan Subutex-depotinjektiohoitoon (vertailu transmukosaalisen ja depotmuotoisen buprenorfiinin pitoisuuksista plasmassa vakaassa tilassa, ks. kuva 1 kohdassa 5.2).

#### *Buprenorfiinin lisäannokset hoidon aloitusvaiheessa*

Potilaat eivät yleensä tarvitse ylimääräisiä buprenorfiiniannoksia Subutex-depotinjektiohoidon aloitusvaiheessa. Enintään 8 mg/vrk suuruisia lisäannoksia transmukosaalista buprenorfiinia voidaan kuitenkin määrätä lyhytaikaiseen käyttöön tarvittaessa.

#### *Annosten jääminen väliin*

Jos potilaalta jää annos väliin, seuraava annos on annettava mahdollisimman pian. Väistämättömien, enintään 2 viikon satunnaisten annosviivästymien ei oleteta vaikuttavan kliinisesti merkittävästi hoidon vaikutuksiin.

#### *Hoidon lopettaminen*

Opioidiriippuvuuden kroonisen luonteen vuoksi lääkeshoidon jatkamisen tarve on arvioitava määräajoin uudelleen, potilaan kliininen tila huomioiden. Ylläpitohoidon enimmäiskestosta ei ole suosituksia.

Jos Subutex-depotinjektio käyttö lopetetaan, valmisteen lääkeainetta hitaasti vapauttavat ominaisuudet on otettava huomioon (ks. kohta 5.2) ja potilasta on seurattava vieroitusoireiden varalta useiden kuukausien ajan ja hoidettava asianmukaisesti (ks. kohta 5.2). Kun vakaa tila on saavutettu, Subutex-depotinjektiohoidon lopettavan potilaan plasmassa ja virtsassa voi olla havaittavia buprenorfiinipitoisuuksia kahdentoista kuukauden ajan tai tätäkin pidempään.

#### Erityiset potilasryhmät

##### *Iäkkäät*

Buprenorfiinin turvallisuutta ja tehoa vähintään 65-vuotiaiden potilaiden hoidossa ei ole varmistettu. Iäkkäillä potilailla voi olla maksan, munuaisten tai sydämen vajaatoimintaa, muita samanaikaisia sairauksia tai muita lääkeshoitoja, joten Subutex-depotinjektio määrääminen vähintään 65-vuotiaille potilaille edellyttää varovaisuutta, ja näitä potilaita on seurattava toksisuuden tai yliannostukseen viittaavien merkkien ja oireiden varalta.

##### *Maksan vajaatoiminta*

Pitoisuudet plasmassa suurentuvat keskivaikeaa ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla terveisiin henkilöihin verrattuna (ks. kohta 5.2). Subutex-depotinjektio on käytettävä varoen keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Potilaita on seurattava suurentuneiden buprenorfiinipitoisuuksien aiheuttaman toksisuuden tai yliannostuksen merkkien ja

oireiden varalta (ks. kohta 4.4). Subutex-depotinjektion käyttö on vasta-aiheista vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 4.3).

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden buprenorfiiniannosta ei tarvitse muuttaa. Varovaisuutta on syytä noudattaa, kun lääkettä annetaan vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) sairastaville potilaille (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

#### *Pediatriset potilaat*

Subutex-depotinjektion turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Subutex-depotinjektiota ei pidä käyttää alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoitoon.

#### Antotapa

Vain ihon alle vatsan alueelle. Subutex-depotinjektiota ei saa antaa laskimoon, lihakseen tai ihon sisään (ks. kohta 4.4).

Subutex-depotinjektion antaa aina terveydenhuollon ammattilainen, ja sen saa antaa vain injektiona ihon alle vatsan alueelle. Injektion saa antaa vain pakkauksessa toimitettavalla ruiskulla ja ontolla turvaneulalla. Ihoärsytyksen välttämiseksi injektiokohtaa on vaihdeltava vatsan kaikkien neljännesten välillä, mikäli ihonalaiskudosta on riittävästi.

Subutex-depotinjektio on otettava jääkaapista vähintään 15 minuuttia ennen potilaalle antoa, jotta se ehtii lämmetä huoneenlämpöiseksi. Älä avaa foliopussia, ennen kuin potilas on saapunut vastaanotolle.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Vaikea hengityksen vajaatoiminta
- Vaikea maksan vajaatoiminta
- Akuutti alkoholismi tai *delirium tremens*
- Opioidiantagonistien (naltreksonin, nalmefeenin) samanaikainen käyttö alkoholi- tai opioidiriippuvuuden hoitoon

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Virheelliseen antoon liittyvä vakavien haittojen ja kuoleman riski

Subutex-depotinjektiota ei saa antaa laskimoon, lihakseen tai ihon sisään. Laskimonsisäiseen injektioon liittyy merkittävä vakavien haittojen ja kuoleman riski, sillä Subutex-depotinjektio muodostaa kiinteän massan joutuessaan kosketuksiin kehon nesteiden kanssa. Laskimonsisäinen anto voi aiheuttaa tukoksia, paikallisia kudosaivourioita ja tromboembolisia tapahtumia, kuten henkeä uhkaavan keuhkoemboolian.

Vahingossa tapahtuva anto lihakseen tai ihon sisään saattaa lisätä vakavien injektiokohdan reaktioiden todennäköisyyttä. Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu joitakin tapauksia, joissa injektiokohdan reaktioina on esiintynyt absesseja, haavaumia ja nekroosia. Osassa tapauksista depotvalmiste oli poistettava kirurgisesti ja injektiokohta oli puhdistettava sekä potilaalle annettava antibiootteja ja Subutex-depotinjektiohoito lopetettava. Vakavat injektiokohdan reaktiot on arvioitava ja hoidettava asianmukaisesti. Oikeaan injektiotekniikkaan on kiinnitettävä huomiota (ks. pakkausselosteen kohta Tietoa terveydenhuollon ammattilaisille).

## Väärinkäyttö

Kuten muitakin laillisia tai laittomia opioideja, buprenorfiinia voidaan käyttää väärin. Väärinkäyttöön liittyviä riskejä ovat esimerkiksi yliannostus, veriteitse leviävät virusinfektiot tai paikalliset infektiot, hengityslama ja maksavaurio. Jos joku muu kuin hoidettava potilas käyttää buprenorfiinia, vaarana on lisäksi buprenorfiinista riippuvaisten ja buprenorfiinia ensisijaisena huumeena käyttävien henkilöiden määrän lisääntyminen. Näin voi käydä, jos lääkevalmistetta luovutetaan laittomaan käyttöön tai jos lääkevalmistetta ei suojata varkauksilta.

Jos potilaan buprenorfiinihoito on riittämätöntä, hän saattaa jatkaa hallitsemattomien vieroitusoireiden itselääkitymistä opioideilla, alkoholilla tai muilla sedatiiveilla/unilääkkeillä, kuten bentsodiatsepiineilla.

Subutex-depotinjektio pistetään liuksena. Injektion jälkeen polyglaktiinipolymeeri muodostaa buprenorfiinia sisältävän depotvalmisteen. Buprenorfiinia vapautuu muodostuneesta depotvalmisteesta diffuusion ja depotvalmisteen biologisen hajoamisen kautta. Injektiokohdan kliininen seuranta on tarpeen koko hoidon ajan injektio- ja depotvalmisteen poistoyritysten havaitsemiseksi. Lisäksi onntoon neulaan ja esitäytettyyn ruiskuun jää pieni määrä Subutex-depotinjektioa lääkkeen antamisen jälkeen, ja ne on hävitettävä asianmukaisesti.

## Kivunhoito

Subutex-depotinjektiohoidossa oleva potilas saattaa tarvita akuuttia kivunlievitystä tai anestesiaa (alueellinen anestesia / paikallispuudutus mukaan lukien). Subutex-depotinjektio saavia potilaita on hoidettava ensisijaisesti muilla kipulääkkeillä kuin opioideilla. Opioidikipulääkkeitä tarvitsevia potilaita voidaan hoitaa suuren affiniteetin puhtailla opioidiagonisteilla. Hoito pitää toteuttaa terveydenhuollon ammattilaisen valvonnassa, ja tällöin on kiinnitettävä erityistä huomiota hengitystoimintaan. Kivunlievitykseen saatetaan tarvita suurempia annoksia. Näin ollen opioidien antoon liittyy suurempi toksisuuden mahdollisuus. Opioidihoidon antamisen tulee olla sellaisten henkilöiden vastuulla, jotka ovat saaneet koulutuksen anesteettien käyttöön ja voimakkaiden opioidien aiheuttamien hengitysvaikeuksien hoitoon, etenkin avoimen ilmatien varmistamiseen ja ylläpitoon sekä hengityksen avustamiseen ja ventilaatiohoitoon.

Potilasta on neuvottava ohjeistamaan perheenjäseniään ja läheisiä ystäviään kertomaan hätätilanteessa hoidosta vastaavalle terveydenhuollon ammattilaiselle tai päivystyspoliklinikan henkilöstölle, että potilas on fyysisesti riippuvainen opioideista ja saa hoitoa Subutex-depotinjektioilla.

Tämä ohjeistus on voimassa, kunnes Subutex-depotinjektio käytön lopettamisesta on kulunut 6 kuukautta.

## 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 pienentäminen on harkittava.

## Hengityslama

Hengityslamasta johtuvia kuolemantapauksia on raportoitu etenkin kun buprenorfiinia on käytetty samanaikaisesti bentsodiatsepiinien kanssa (ks. kohta 4.5) tai kun buprenorfiinia ei ole käytetty valmistetietojen mukaisesti. Kuolemantapauksia on raportoitu myös buprenorfiinin ja muiden

keskushermoston toimintaa lamaavien aineiden, kuten alkoholin, gabapentinioidien (kuten pregabaliinin ja gabapentiinin) tai muiden opioidien, samanaikaisen käytön yhteydessä. Potilaita on varoitettava siitä, että on vaarallista käyttää bentsodiatsepiineja tai muita keskushermostoa lamaavia aineita Subutex-depotinjektiohoidon aikana. Jos lapsi saa buprenorfiinia tai sitä ottaa henkilö, joka ei ole opioideista riippuvainen ja jolle ei ole kehittynyt sietokykyä opioidien vaikutuksille, buprenorfiini voi aiheuttaa vaikean ja jopa kuolemaan johtavan hengityslaman.

Subutex-depotinjektiota on käytettävä varoen potilaille, joilla on hengitysvajaus (esim. keuhkohtaumatauti, keuhkoastma, *cor pulmonale*, pienentynyt hengityskapasiteetti, hypoksia, hyperkapnia, jo olemassa oleva hengityslama tai kyfoskolioosi).

#### Sedatiivien, kuten bentsodiatsepiinien tai bentsodiatsepiinien kaltaisten lääkevalmisteiden, samanaikaiseen käyttöön liittyvät riskit

Subutex-depotinjektion ja sedatiivien, kuten bentsodiatsepiinien tai bentsodiatsepiinien kaltaisten lääkevalmisteiden, samanaikainen käyttö voi johtaa sedaatioon, hengityslamaan, koomaan ja kuolemaan. Näiden riskien takia tällaisten sedatiivien samanaikainen käyttö on aiheellista vain, jos muita hoitovaihtoehtoja ei ole. Jos Subutex-depotinjektion ja sedatiivien samanaikainen käyttö katsotaan välttämättömäksi, bentsodiatsepiineista ja keskushermostoa lamaavista aineista on käytettävä pienintä tehokasta annosta, ja hoidon kesto on pidettävä mahdollisimman lyhyenä. Potilaita on seurattava huolellisesti hengityslaman ja sedaation merkkien ja oireiden varalta. Potilaille ja heitä hoitaville henkilöille on ehdottomasti kerrottava näistä oireista (ks. kohta 4.5).

#### Keskushermostolama

Buprenorfiini voi aiheuttaa uneliaisuutta etenkin, jos sitä otetaan yhdessä alkoholin tai muiden keskushermostoa lamaavien aineiden, kuten bentsodiatsepiinien, rauhoittavien aineiden, sedatiivien tai unilääkkeiden kanssa (ks. kohdat 4.5 ja 4.7). Subutex-depotinjektiohoidon aikana ei saa käyttää alkoholia eikä alkoholia sisältäviä lääkevalmisteita. Keskushermostoa lamaavien aineiden, muiden opioidien (kipulääkkeiden ja yskänlääkkeiden), tiettyjen masennuslääkkeiden, sedatiivisten H<sub>1</sub>-reseptoriantagonistien, barbituraattien, anksiolyyttien, neuroleptien, klonidiinin ja sen sukuisten aineiden samanaikainen käyttö vaatii lääkärin valvontaa.

#### Serotoniinioireyhtymä

Subutex-depotinjektion ja muiden serotonergisten lääkeaineiden, kuten MAO:n estäjien, selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI-lääkkeiden), serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjien (SNRI-lääkkeiden) tai trisyklisten 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.

## Riippuvuus (vieroitusoireet)

Buprenorfiini on osittainen myy-opioidireseptoriagonisti. Sen pitkäaikainen käyttö aiheuttaa opioidiriippuvuutta. Eläintutkimukset ja kliininen kokemus ovat osoittaneet, että buprenorfiini voi aiheuttaa riippuvuutta, mutta sen riippuvuutta aiheuttava vaikutus on lievempi kuin puhtailla agonisteilla (esim. morfiinilla). Hoidon äkillinen lopettaminen tai annoksen pienentäminen voi aiheuttaa vieroitusoireyhtymän, joka on tyypillisesti lievempi kuin puhtaiden agonistien käytön yhteydessä. Pitkän puoliintumisaajan (43–60 vuorokautta) vuoksi Subutex-depotinjektion mahdolliset vieroitusoireet ilmaantuvat viiveellä. Vieroitusoireita ei todettu Subutex-depotinjektion käytön lopettamista seuraavan kuukauden aikana.

Potilaita, jotka lopettavat Subutex-depotinjektion käytön, on seurattava useiden kuukausien ajan vieroitusoireiden varalta ja tarvittaessa hoidettava asianmukaisesti.

## Opioidivieroitusoireyhtymän provosoituminen

Subutex-depotinjektiohoitoa aloitettaessa on tärkeää ottaa buprenorfiinin osittainen agonistiprofiili huomioon. Buprenorfiinia sisältävät lääkevalmisteet voivat provosoida vieroitusoireita opioideista riippuvaisilla potilailla, jos sitä annetaan ennen kuin äskettäin käytetyn opioidin agonistivaikutukset ovat hävinneet. Varmista, että potilas on saanut induktiohoidon buprenorfiinia sisältävällä valmisteella ennen Subutex-depotinjektion ihonalaista antoa. Jotta vältetään vieroitusoireiden provosoituminen, induktiohoito tulee aloittaa vasta, kun lieviä tai keskivaikeita vieroitusoireita on objektiivisesti havaittavissa (ks. kohta 4.2).

## Hepatiitti ja maksatapahtumat

Subutex-depotinjektioilla tehdyissä keskeisissä kliinisissä tutkimuksissa ei todettu lääkkeen aiheuttamaan vakavaan maksatoksisuuteen viittaavia vaikeita tai akuutteja maksavaurioita. Ajoittaisia ALAT- ja ASAT-arvojen nousuja ja yksittäisiä bilirubiiniarvon nousuja esiintyi, mutta suurimpaan osaan näistä tapauksista liittyi muita maksaentsyymiarvojen nousun riskitekijöitä, kuten C-hepatiitti, pitkään jatkunut alkoholin käyttö tai aiempi alkoholin aiheuttama maksatulehdus / haimatulehdus tai kohonneet maksan toimintakoearvot seulontavaiheessa ja/tai lähtötilanteessa. Opioidiriippuvaisilla potilailla on raportoitu akuutteja maksavaurioita kielen alle annettavia buprenorfiinivalmisteita käytettäessä sekä kliinisissä tutkimuksissa että markkinoilletulon jälkeisissä hättätapahtumaraporteissa. Poikkeavuudet vaihtelevat ohimenevästä, oireettomasta maksan transaminaasiarvojen noususta sytolyyttistä hepatiittia, maksan vajaatoimintaa, maksanekroosia, hepatorenaalista oireyhtymää ja hepaattista enkefalopatiaa koskeviin tapauksiin ja kuolemantapauksiin. Monissa tapauksissa jo olemassa olevalla maksaentsyymiarvojen poikkeavuudella, geneettisellä sairaudella, B- tai C-hepatiittivirusinfektioilla, alkoholin väärinkäytöllä, anoreksialla, muiden mahdollisesti maksatoksisien lääkkeiden samanaikaisella käytöllä tai huumaavien aineiden jatkuvalla suonensisäisellä käytöllä voi olla aiheuttava tai edesauttava rooli. Nämä taustatekijät on otettava huomioon ennen Subutex-depotinjektion määräämistä sekä hoidon aikana. Jos maksatapahtumaa epäillään, biologiset syyt ja etiologia on arvioitava tarkemmin. Löydösten perusteella lääkevalmisteen käyttö on ehkä keskeytettävä varovasti vieroitusoireiden ja huumeiden käytön uudelleenaloittamisen ehkäisemiseksi. Jos hoitoa jatketaan, maksan toimintaa on seurattava tarkasti.

Maksan toimintakokeiden tekemistä ja virushepatiittistatuksen dokumentointia suositellaan lähtötilanteessa ennen hoidon aloittamista. Kaikille potilaille on tehtävä maksan toimintakokeet säännöllisesti.

## Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminnan vaikutusta Subutex-depotinjektion farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. Maksan vajaatoiminnan vaikutusta kielen alle annettavan buprenorfiinin farmakokinetiikkaan on arvioitu yhdessä kliinisessä tutkimuksessa. Buprenorfiini metaboloituu suuressa määrin maksassa, joten plasman buprenorfiinipitoisuudet suurentuivat keskivaikeaa ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla terveisiin tutkittaviin verrattuna (ks. kohta 5.2). Subutex-depotinjektiota on käytettävä varoen potilaille, joilla on ennestään keskivaikea maksan vajaatoiminta, sillä plasman buprenorfiinipitoisuuksia ei voida pienentää nopeasti. Subutex-depotinjektion käyttö on vasta-aiheista vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 4.3).

Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita ja potilaita, joille kehittyy keskivaikea maksan vajaatoiminta Subutex-depotinjektion käytön aikana, on seurattava useiden kuukausien ajan buprenorfiinipitoisuuksien suurenemisen aiheuttaman toksisuuden tai yliannostuksen merkkien ja oireiden varalta. Maksan toimintaa pitää seurata säännöllisesti hoidon aikana (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

### Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten kautta tapahtuvan eliminaation osuus buprenorfiinin ja sen metaboliittien kokonaispuhdistumassa on suhteellisen pieni (noin 30 %). Siksi annosta ei tarvitse muuttaa munuaistoiminnan perusteella. Buprenorfiinin metaboliittien kertymistä tapahtuu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Varovaisuutta on syytä noudattaa, kun lääkettä annetaan vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) sairastaville potilaille (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Subutex-depotinjektiolla tehtyihin klinisiin tutkimuksiin ei osallistunut potilaita, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

### Sydämen elektrofysiologia

Buprenorfiinia sisältävien valmisteiden käyttöön on osoitettu liittyneen QTc-ajan pidentymistä. Subutex-depotinjektiolla tehtyjen keskeisten kliinisten tutkimusten QTc-löydöksistä ei saatu näyttöä buprenorfiinin aiheuttamasta QT-ajan pidentymisestä (ks. kohta 5.1 Sydämen elektrofysiologia).

Tiivis seuranta voi olla tarpeen seuraavissa tapauksissa:

- potilaat, joilla on todettu tai epäillään EKG-muutoksia (pidentynyt QT-väli EKG-tutkimuksessa) tai elektrolyyttitasapainon häiriötä, etenkin kaliumvajausta (hypokaleemiaa)
- kliinisesti merkittävä sydämen sykkeen hidastuminen (bradykardia) ja
- tiettyjen rytmihäiriölääkkeiden (ryhmän I ja III rytmihäiriölääkkeiden) käyttö.

### Opioidien käyttöön liittyviä yleisiä varoituksia

Opioidit voivat aiheuttaa ortostaattista hypotensiota avohoitopotilailla.

Opioidit voivat suurentaa aivo-selkäydinnesteen painetta, mikä voi aiheuttaa kouristuskohtauksia. Siksi opioideja on käytettävä varoen potilaille, joilla on ollut pään vamma, kallonsisäisiä leesioita, muita aivo-selkäydinnesteen paineen kohoamista aiheuttavia tiloja tai kouristuskohtauksia.

Opioideja on käytettävä varoen potilaille, joilla on matala verenpaine, eturauhasen liikakasvu tai virtsaputken ahtauma.

Opioidien aiheuttama mioosi, tajunnan tason muutokset tai muutokset muun sairauden aiheuttaman kivun aistimisessa saattavat häiritä potilaan tilan arviointia tai vaikeuttaa samanaikaisen sairauden diagnosointia ja kliinisen kulun seuranta.



Opioideja on käytettävä varoen, jos potilaalla on myksedeema, kilpirauhasen vajaatoiminta tai lisämunuaiskuoren vajaatoiminta (esim. Addisonin tauti).

Opioidien on osoitettu suurentavan painetta sappitiehyissä, ja niitä on käytettävä varoen potilaille, joilla on sappiteiden toimintahäiriö.

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa opioideja iäkkäille tai heikkokuntoisille potilaille.

Itsemurhayritykset opioideilla, pääasiassa yhdessä trisyklisten masennuslääkkeiden, alkoholin ja muiden keskushermostoon vaikuttavien aineiden kanssa, kuuluvat lääkeriippuvuuden kliiniseen kuvaan. Tilanteen yksilöllistä arviointia ja hoidon suunnittelua, johon voi kuulua osastohoito, tulee harkita potilaille, joilla esiintyy asianmukaisesta lääkeshoidosta huolimatta hallitsematonta huumeiden käyttöä ja jatkuvaa riskikäyttäytymistä.

Virtsan huumeselonta on tehtävä säännöllisesti.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty Subutex-depotinjektiolla.

Subutex-depotinjektiota on käytettävä varoen seuraavien aineiden kanssa:

##### *Alkoholijuomat tai alkoholia sisältävät lääkevalmisteet*

Subutex-depotinjektiota ei saa ottaa samanaikaisesti alkoholijuomien eikä alkoholia sisältävien lääkkeiden kanssa, sillä alkoholi voimistaa buprenorfiinin sedatiivista vaikutusta ja suurentaa hengityslaman, syvän sedaation, kooman ja kuoleman riskiä (ks. kohta 4.7).

##### *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).

##### *Gabapentinoidit*

Tämä yhdistelmä voi johtaa hengityslaman aiheuttamaan kuolemaan. Annosta on seurattava tarkasti, ja tätä yhdistelmää pitää välttää, jos väärinkäytön riski on olemassa. Potilaita on varoitettava käyttämästä gabapentinoideja (esimerkiksi pregabaliinia ja gabapentiiniä) samanaikaisesti tämän lääkevalmisteiden kanssa ja käyttämään niitä ainoastaan lääkärin ohjeen mukaan (ks. kohta 4.4).

*Muut keskushermostoa lamaavat lääkkeet, muut opioidijohdannaiset (esim. metadoni, kipulääkkeet ja yskänlääkkeet), tietyt masennuslääkkeet, sedatiiviset H<sub>1</sub>-reseptoriantagonistit, barbituraatit, muut anksiolyytit kuin bentsodiatsepiinit, neuroleptit sekä klonidiini ja sen sukuiset aineet:* Nämä yhdistelmät voimistavat keskushermostoa lamaavaa vaikutusta. Tarkkaavuuden heikentyminen voi tehdä ajamisesta ja koneiden käyttämisestä vaarallista.

##### *Opioidikipulääkkeet:*

Riittävän kivunlievityksen saavuttaminen puhtaalla opioidiagonistilla voi olla vaikeaa, jos potilas saa buprenorfiinia. Puhtaiden agonistien käyttöön liittyy siis yliannostuksen riski etenkin, jos yritetään

kumota buprenorfiinin osittaiset agonistivaikutukset tai kun plasman buprenorfiinipitoisuudet ovat laskussa (ks. kohta 4.4 ”Kivunhoito”).

#### *Naltreksoni ja nalmefeeni*

Naltreksoni ja nalmefeeni ovat opioidiantagonisteja, jotka saattavat estää buprenorfiinin farmakologiset vaikutukset. Antagonistit naltreksoni ja nalmefeeni saattavat aiheuttaa pitkäkestoisia ja voimakkaita opioidivieroitusoireita buprenorfiinihoitoa saaville opioidiriippuvalle potilaille. Naltreksoni- tai nalmefeenihoitoa saavilla potilailla naltreksoni tai nalmefeeni saattavat estää buprenorfiinin aiottu hoitovaikutukset.

#### *Serotonergiset lääkevalmisteet*

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).

#### *Monoamiinioksidaasin estäjät (MAO:n estäjät)*

Monoamiinioksidaasin estäjien (MAO:n estäjien) samanaikainen käyttö saattaa voimistaa opioidien vaikutusta morfiinista kertyneen kokemuksen perusteella.

#### *CYP3A4:n estäjät*

Samanaikaisesti annettujen CYP3A4:n estäjien vaikutuksia Subutex-depotinjektiota saavien henkilöiden buprenorfiinialtistukseen ei ole tutkittu, ja vaikutukset saattavat riippua antoreitistä. Sublinguaalisella buprenorfiinilla ja ketokonatsolilla (voimakas CYP3A4:n estäjä) tehdyssä yhteisvaikutustutkimuksessa buprenorfiinin  $C_{max}$ -arvo suureni noin 50 %:lla ja AUC-arvo noin 70 %:lla. Norbuprenorfiinimetaboliitin vastaavat arvot suurenivat vähemmässä määrin. Ensikierron vaikutukset eivät koske buprenorfiini-injektiota; siksi CYP3A4:n estäjien (esim. proteaasinestäjien, kuten ritonaviirin, nelfinaviirin ja indinaviirin; atsolisieni-infektioilääkkeiden, kuten ketokonatsolin, flukonatsolin ja itrakonatsolin; makrolidiantibioottien tai greippimehun) odotetaan vaikuttavan vähemmän buprenorfiinin metaboliaan, jos niitä käytetään samanaikaisesti Subutex-depotinjektion kanssa verrattuna samanaikaiseen käyttöön kielen alle annettavan buprenorfiinin kanssa. Jatkuvaa hoitoa CYP3A4:n estäjällä saavien potilaiden seuranta voi olla tarpeen siirryttäessä sublinguaalisesta buprenorfiinista Subutex-depotinjektion käyttöön, jotta plasman riittävästä buprenorfiinipitoisuudesta voidaan varmistua. Jos potilasta hoidetaan jo Subutex-depotinjektiolla ja hänelle aloitetaan hoito CYP3A4:n estäjällä, häntä on seurattava yliannostuksen merkkien ja oireiden varalta. Jos potilas saa samanaikaisesti Subutex-depotinjektiota ja CYP3A4:n estäjää ja lopettaa CYP3A4:n estäjän käytön, häntä on seurattava vieroitusoireiden varalta.

#### *CYP3A4:n indusorit*

Samanaikaisesti annettujen CYP3A4:n indusorien vaikutuksia Subutex-depotinjektiota saavien henkilöiden buprenorfiinialtistukseen ei ole tutkittu. CYP3A4:n indusorit voivat lisätä buprenorfiinin metaboliaa, mikä johtaa buprenorfiinipitoisuuksien laskuun. Koska ensikierron vaikutukset eivät koske buprenorfiini-injektiota, CYP3A4:n indusorien (esim. fenobarbitaali, karbamatsepiini, fenytoiini tai rifampisiini) odotetaan vaikuttavan vähemmän buprenorfiinin metaboliaan, jos niitä käytetään samanaikaisesti Subutex-depotinjektion kanssa verrattuna samanaikaiseen käyttöön kielen alle annettavan buprenorfiinin kanssa. Jatkuvaa hoitoa CYP3A4:n indusorilla saavia potilaita on seurattava siirryttäessä kielen alle annettavasta buprenorfiinista Subutex-depotinjektion käyttöön, jotta plasman riittävästä buprenorfiinipitoisuudesta voidaan varmistua. Jos potilasta hoidetaan jo Subutex-depotinjektiolla ja hänelle aloitetaan hoito CYP3A4:n indusorilla, häntä on seurattava vieroitusoireiden varalta. Jos potilas saa samanaikaisesti Subutex-depotinjektiota ja CYP3A4:n indusoria ja lopettaa CYP3A4:n indusorin käytön, häntä on seurattava yliannostuksen oireiden varalta.

#### *UGT1A1:n estäjät*

UGT1A1:n estäjät voivat vaikuttaa buprenorfiinin systeemiseen altistukseen.

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Raskaus

Buprenorfiinin käytöstä raskaana oleville naisille on toistaiseksi vain vähän tietoa. Subutex-depotinjektiolla tehdyissä eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta, joka johtuu pääasiassa N-metyyli-2-pyrrolidoni (NMP) -apuaineesta (ks. kohta 5.3).

Subutex-depotinjektiota ei pidä käyttää raskauden aikana ellei raskaana olevan potilaan kliininen tilanne edellytä hoitoa buprenorfiinilla.

Buprenorfiini läpäisee istukan helposti ja voi aiheuttaa vastasyntyneelle hengityslaman. Pitkäkestoinen altistus buprenorfiinille raskauden aikana saattaa aiheuttaa vastasyntyneelle vieroitusoireyhtymän (esim. hypertoniaa, vastasyntyneen vapinaa, kiihtymystä, myoklonusta tai kouristuksia). Oireyhtymä ilmenee yleensä viiveellä useita tunteja tai useita päiviä syntymän jälkeen. Vastasyntynyttä pitää seurata useita päiviä buprenorfiinin pitkän puoliintumisajan takia, jotta mahdollinen hengityslama tai vieroitusoireyhtymä voidaan välttää.

Buprenorfiinia saavat opioidiriippuvaliset naiset saattavat tarvita muuta kivunlievitystä synnytyksen aikana. Buprenorfiinin käyttö ennen synnytystä voi aiheuttaa vastasyntyneelle hengityslaman. Vastasyntynyttä on seurattava tarkasti hengityslaman varalta.

#### Imetys

Buprenorfiini ja sen metaboliitit erittyvät ihmisen rintamaitoon.

Varovaisuutta on noudatettava, jos Subutex-depotinjektio annetaan imettävälle äidille. Imetyksen myönteisiä vaikutuksia lapsen kehitykselle ja terveydelle on punnittava suhteessa äidin kliiniseen tarpeeseen saada Subutex-depotinjektio, ja kaikki mahdolliset imeväiseen kohdistuvat, lääkkeen tai äidin perussairauden aiheuttamat haittavaikutukset on otettava huomioon.

Buprenorfiinivalmisteita käytäviä imettäviä äitejä on neuvottava seuraamaan lasta lisääntyneen uneliaisuuden ja hengitysvaikeuksien varalta.

#### Hedelmällisyys

Ei ole olemassa tietoja buprenorfiinin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen. Buprenorfiinilla tehdyissä eläinkokeissa todettiin hedelmällisyyteen kohdistuvia haittavaikutuksia (ks. kohta 5.3).

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Subutex-depotinjektiolla on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn, kun sitä annetaan opioidiriippuvalisille potilaille. Subutex-depotinjektio saattaa aiheuttaa uneliaisuutta ja heitehuimausta sekä heikentää ajattelua, etenkin hoidon alkuvaiheessa ja annosta säädettyä. Jos valmistetta käytetään yhdessä alkoholin tai keskushermostoa lamaavien aineiden kanssa, vaikutus on todennäköisesti voimakkaampi (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Potilaita on kehoitettava välttämään vaarallisten koneiden käyttämistä ja myös autolla ajamista, kunnes he ovat suhteellisen varmoja siitä, ettei buprenorfiinihoito vaikuta haitallisesti heidän kykyynsä suoriutua tällaisista toimista.

#### 4.8 Haittavaikutukset

##### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimpiä buprenorfiinia sisältävillä resoribleteillä tehdyissä keskeisissä kliinisissä tutkimuksissa raportoituja haittavaikutuksia olivat ummetus ja yleensä vieroitusoireisiin liittyvät oireet (esim. unettomuus, päänsärky, pahoinvointi, liihakivohu ja kipu). Jotkin raportoiduista tapauksista, joissa esiintyi kouristuskohtauksia, oksentelua, ripulia ja maksan toimintakoearvojen nousua, määriteltiin vakaviksi.

Subutex-depotinjektiolla tehdyissä keskeisissä kliinisissä tutkimuksissa todettujen haittavaikutusten esiintyvyys oli samaa luokkaa buprenorfiinia sisältävillä resoribleteillä ilmoitettujen haittavaikutusten kanssa lukuun ottamatta injektio kohdan reaktioita (esim. punoitus, kovettuma, kipu ja kutina).

##### Haittavaikutustaulukko

Buprenorfiinihoidon aiheuttamat haittavaikutukset esitetään seuraavassa taulukossa. Taulukon haittavaikutukset on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa ja/tai markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa.

Kaikki haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ); yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ); harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ); hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Markkinoilletulon jälkeisessä käytössä raportoitujen haittavaikutusten yleisyyttä ei voida määrittää, sillä ne on raportoitu spontaanisti. Siksi näiden haittavaikutusten yleisyys on ”tuntematon”.

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Hyvin harvinainen
<b>Infektiot</b>		Keuhkoputkitulehdus, infektio, influenssa, nielutulehdus, nuha	Injektio kohdan selluliitti*, injektio kohdan infektio*	
<b>Veri ja imukudos</b>		Lymfadenopatia		
<b>Immuunijärjestelmä</b>				Anafylaktinen sokki, angioedeema (Quincken edeema)
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>		Ruokahaluttomuus		

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleinen</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Hyvin harvinainen</b>
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	Unettomuus	Kiihtymys, ahdistuneisuus, masennus, vihamielisyys, hermostuneisuus, vainoharhat, poikkeava ajattelu	Aistiharhat	
<b>Hermosto</b>	Päänsärky	Letargia*, sedaatio*, kierto huimaus, heitehuimaus hypertonia, migreeni, parestesia, uneliaisuus, pyörtyminen, vapina		
<b>Silmät</b>		Kyynelnesteen muodostumishäiriö, mydriaasi		
<b>Sydän</b>		QT-ajan pidentyminen EKG:ssä, sydämentykytys		
<b>Verisuonisto</b>		Ortostaattinen hypotensio, vasodilataatio		
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>		Nenän vuotaminen, yskä, hengenahdistus, haukottelu	Hengityslama	Bronkospasmi
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	Pahoinvointi	Ummetus, ripuli, suun kuivuminen, dyspepsia, maha-suolikanavan häiriöt, ilmavaivat, hammashäiriöt, oksentelu, vatsakipu		
<b>Maksa ja sappi</b>			Maksanekroosi, maksatulehdus	
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>	Liikahikoilu	Ihottuma		
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>		Nivelkipu, selkäkipu, luukipu, lihasspasmit, lihaskipu, niskakipu		
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>		Dysmenorrea		

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Hyvin harvinainen
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	Voimattomuus, vieroitusoireyhtymä, kipu	Väsytys*, injektiokohdan punoitus*, injektiokohdan kovettuma*, injektiokohdan kipu*, injektiokohdan kutina*, rintakipu, vilunväristykset, huonovointisuus, perifeerinen edeema, kuume	Injektiokohdan mustelma*, injektiokohdan turvotus*	
<b>Tutkimukset</b>		Maksaentsyymiarvojen nousu *†		

\*Haittavaikutuksia, joita todettiin Subutex-depotinjektionesteellä tehdyissä keskeisissä kliinisissä tutkimuksissa

†Maksaentsyymiarvojen nousulla tarkoitetaan ALAT-, ASAT- ja GGT-arvojen nousua sekä alkalisen fosfataasiarvon ja/tai bilirubiiniarvon nousua. Lääkkeen aiheuttamia vaikea-asteisia maksavaurioita ei todettu.

#### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaukset

Seuraavassa on yhteenveto muiden buprenorfiinia sisältävien valmisteiden markkinoilletulon jälkeisen käytön yhteydessä raportoiduista haittatapahtumista, joita pidettiin vakavina tai muutoin huomionarvoisina:

Voimakkaasti lääkeriippuvaisilla potilailla buprenorfiinin aloitusannos voi aiheuttaa samankaltaisen vieroitusoireyhtymän kuin naloksoni, jos se annetaan ennen kuin äskettäin käytetyn tai väärinkäytetyn opioidin agonistivaikutukset ovat hävinneet (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Vastasyntyneen vieroitusoireyhtymää on raportoitu vastasyntyneillä, joiden äiti on saanut buprenorfiinia raskauden aikana. Tämä oireyhtymä saattaa olla lievempi ja pitkäkestoisempi kuin puhtaiden  $\mu$ -opioidiagonistien käytön yhteydessä. Oireyhtymän luonne saattaa vaihdella riippuen äidin aiemmasta lääkkeiden käytöstä (ks. kohta 4.6).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

Yliannostuksen riski koskee sekä potilaita että henkilöitä, jotka eivät saa hoitoa mutta väärinkäyttävät lääkevalmistetta tai altistuvat sille vahingossa.

### Oireet

Keskushermostoperäinen hengityslama on tärkein hoitoa vaativa oire yliannostustapauksissa, sillä se voi johtaa hengityksen pysähtymiseen ja kuolemaan (ks. kohta 4.4). Akuutin yliannostuksen ensioireita voivat olla myös liikkahikoilu, uneliaisuus, mioosi, hypotensio, pahoinvointi, oksentelu ja puheen häiriöt.

### Hoito

Yleinen elintoimintoja ylläpitävä hoito, mukaan lukien potilaan hengityksen ja sydämen toiminnan tarkka seuranta, on aloitettava. Hengityslaman oireenmukainen hoito ja tavanomaiset tehohoitoimenpiteet on aloitettava. Hengitysteiden avoimuus on varmistettava ja hengitystä on avustettava tai ventilaatiohoito aloitettava. Potilas on siirrettävä paikkaan, jossa on täysi elvytysvalmius.

Jos potilas oksentaa, oksennuksen joutuminen hengitysteihin on estettävä.

Opioidiantagonistin (esim. naloksonin) antamista suositellaan, vaikka sen teho buprenorfiinin aiheuttamien hengitysoireiden kumoamisessa onkin heikompi verrattuna sen tehoon puhtaiden opioidiantagonistien vaikutusten kumoamisessa.

Jos naloksonia annetaan, buprenorfiinin pitkä vaikutusaika ja Subutex-valmisteen lääkeainetta hitaasti vapauttavat ominaisuudet on otettava huomioon, kun päätetään yliannostuksen aiheuttamien vaikutusten kumoamiseen tarvittavan hoidon ja lääketieteellisen valvonnan kestosta. Naloksoni saattaa poistua elimistöstä buprenorfiinia nopeammin, jolloin aiemmin hallinnassa olleet buprenorfiinin yliannostuksen oireet saattavat palata. Siksi jatkuva infuusio saattaa olla tarpeen. Jos infuusion antaminen ei ole mahdollista, naloksonia voidaan joutua antamaan toistuvasti. Aluksi voidaan antaa enintään 2 mg:n naloksoniannoksia 2–3 minuutin välein, kunnes saavutetaan tyydyttävä vaste. Aloitusannosta 10 mg ei saa ylittää. Infuusionopeutta on säädettävä potilaan vasteen mukaan.

Lääkärin on otettava huomioon buprenorfiinin, muiden opioidien ja muiden keskushermostoa lamaavien aineiden mahdollinen rooli ja myötävaikutus potilaan kliiniseen tilaan.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut hermostoon vaikuttavat lääkeaineet; riippuvuuden hoitoon tarkoitetut lääkkeet; opioidiriippuvuuden hoitoon käytettävät lääkeaineet  
ATC-koodi: N07BC01

### Vaikutusmekanismi

Buprenorfiini on myy-opioidireseptorin osittainen agonisti ja kappa-opioidireseptorin antagonist. Sen vaikutus opioidiylläpito-hoidossa perustuu sen hitaasti reversiibeliin sitoutumiseen myy-opioidireseptoreihin, mikä pitkän ajan kuluessa saattaa minimoida opioidiriippuvaisen potilaan opioidien tarpeen.

## Farmakodynaamiset vaikutukset

### *Sydämen elektrofysiologia*

Subutex-depotinjektion vaikutusta QT-väliin arvioitiin tekemällä sarja EKG-tutkimuksia kerta-annoksen jälkeen ja vakaassa tilassa viidessä kliinisessä tutkimuksessa, joihin sisältyi myös vaiheen 3 tutkimus. Vaiheen 3 tutkimuksessa QTc-aika piteni lähtöarvosta yli 60 ms missä tahansa vaiheessa seitsemällä tutkittavalla [2/203 tutkittavaa (1,0 %) 300/100 mg:n ryhmässä ja 5/201 tutkittavaa (2,0 %) 300/300 mg:n ryhmässä]. Yhdellä tutkittavalla 300/300 mg:n ryhmässä QTc-ajan todettiin olevan yli 500 ms.

Kaikki nämä QTc-löydökset olivat satunnaisia ja ohimeneviä, eikä mikään niistä aiheuttanut kammiorytmien poikkeavuuksia. EKG- ja haittatapahtumatietojen katsauksesta ei saatu näyttöä buprenorfiinin aiheuttamasta QT-ajan pidentymisestä, pyörtymisestä, kouristuskohtauksista, kammiotakykardiasta tai -värinästä.

Farmakokineettis-farmakodynaamisessa analyysissa, jossa käytetyt QT-tiedot ja plasman buprenorfiinipitoisuudet oli saatu yli 11 900 EKG-havainnoinnista yli 1 100:lta opioidien käyttöhäiriöstä kärsivältä ja Subutex-depotinjektion annosta 20–300 mg saavalta tutkittavalta, arvioitiin ei-positiivinen kulmakerroin, joka viittaa siihen, ettei pitoisuudesta riippuvaista QTc-välin pidentymistä esiinny.

### Kliininen teho ja turvallisuus

Subutex-depotinjektion tehoa ja turvallisuutta opioidiriippuvuuden hoidossa arvioitiin 24 viikon pituisessa keskeisessä vaiheen 3 satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa hoitoon hakeutuneilla potilailla, joilla oli keskivaikea tai vaikea opioidiriippuvuus. Tässä tutkimuksessa 504 potilasta satunnaistettiin johonkin seuraavista annostusohjelmista: 300 mg kerran kuukaudessa 6 kuukauden ajan (300/300 mg; 201 tutkittavaa); 300 mg kerran kuukaudessa 2 kuukauden ajan, jonka jälkeen 100 mg kerran kuukaudessa 4 kuukauden ajan (300/100 mg; 203 tutkittavaa); tai volyymiltaan vastaava ihonalainen lumelääkeinjektio kerran kuukaudessa 6 kuukauden ajan (100 tutkittavaa). Kaikki potilaat saivat ohjeen mukaista psykososiaalista tukea vähintään kerran viikossa. Ennen ensimmäistä annosta tutkittaville annettiin induktiohoito vakautetulla annoksella buprenorfiinia/naloksonia (kalvo kielen alle) 8/2 – 24/6 mg/vrk vähintään 7 vuorokautta. Satunnaistamisen jälkeen lisähoitoa sublinguaalisella buprenorfiinilla ei sallittu. 504 satunnaistetusta potilaasta tutkimuksen suoritti loppuun 64 % (129/201) 300/300 mg -ryhmän tutkittavista, 62 % (125/203) 300/100 mg -ryhmän tutkittavista ja 34 % (34/100) lumeryhmän tutkittavista. Tehon ja turvallisuuden tulosmittareita arvioitiin viikoittaisilla käynneillä. Opioidien käyttämättömyyttä arvioitiin virtsan opioidiseulontojen ja kiellettyjen opioidien käyttöä koskevan omaraportoinnin perusteella. Virtsakokeiden tulosten puuttuminen ja/tai omaraportoinnin väliin jääminen tulkittiin kiellettyjen opioidien käytöksi.

Tutkimuksessa saavutettiin ensisijainen päätetapahtuma eli opioideja käyttämättömien potilaiden prosenttiosuuden paremmuus lumelääkkeeseen verrattuna. Tämä määriteltiin kunkin potilaan negatiivisten sekä virtsanäytteiden että kiellettyjen opioidien käyttöä koskevan omaraportoinnin prosenttiosuudeksi viikkojen 5–24 aikana (taulukko 1). Sellaisten potilaiden osuus, joilla hoito onnistui (tutkittavat, joilla opioidittomia viikkoja oli  $\geq 80\%$ ), oli tilastollisesti merkitsevästi suurempi molemmissa Subutex-depotinjektiota saaneiden ryhmissä kuin lumeryhmässä. Aktiivilääkettä saaneiden ryhmien välillä ei havaittu kliinisesti merkitseviä eroja. Vieroitusoireet ja opioidien himo lievittyivät tutkimusjakson aikana.



Taulukko 1 Ensisijaiset ja tärkeimmät toissijaiset päätetapahtumat keskeisessä vaiheen 3 satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lume-kontrolloidussa tutkimuksessa potilailla, joilla oli keskivaikea tai vaikea opioidiriippuvuus

	Subutex-depotinjektio 300/100 mg (n = 194)	Subutex-depotinjektio 300/300 mg (n = 196)	Lumelääke (n = 99)
<b>Opioidien käyttämättömyysprosentti (opioidittomat viikot)</b>			
Keskiarvo (keskihajonta)	42,7 % (38,50 %)	41,3 % (39,66 %)	5,0 % (16,98 %)
p-arvo	< 0,0001	< 0,0001	-
<b>Opioidien käyttämättömyys ≥ 80 % (opioidittomat viikot) (vaste)</b>			
Hoidon onnistuminen*	28,4 %	29,1 %	2,0 %
p-arvo	< 0,0001	< 0,0001	-

\*Hoidon onnistumisen määritelmä oli, että ≥ 80 % tutkittavan virtsanäytteistä oli opioidien osalta negatiivisia ja ≥ 80 % tutkittavan omista raporteista kiellettyjen opioidien käytöstä olivat negatiivisia viikkojen 5–24 aikana. Viikoiksi 1–4 myönnettiin ”lykkäystä”, jotta potilaiden hoito saatiin vakautetuksi.

Tässä 24 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa Subutex-depotinjektion käyttöön liittyi lumelääkkeeseen verrattuna terveydentilan paranemista, työllisyyden lisääntymistä, terveydenhuoltopalvelujen käytön vähenemistä ja lisääntynyttä tyytyväisyyttä lääkevalmisteeseen (88 % vs. 46 % lumelääkkeellä viikolla 25).

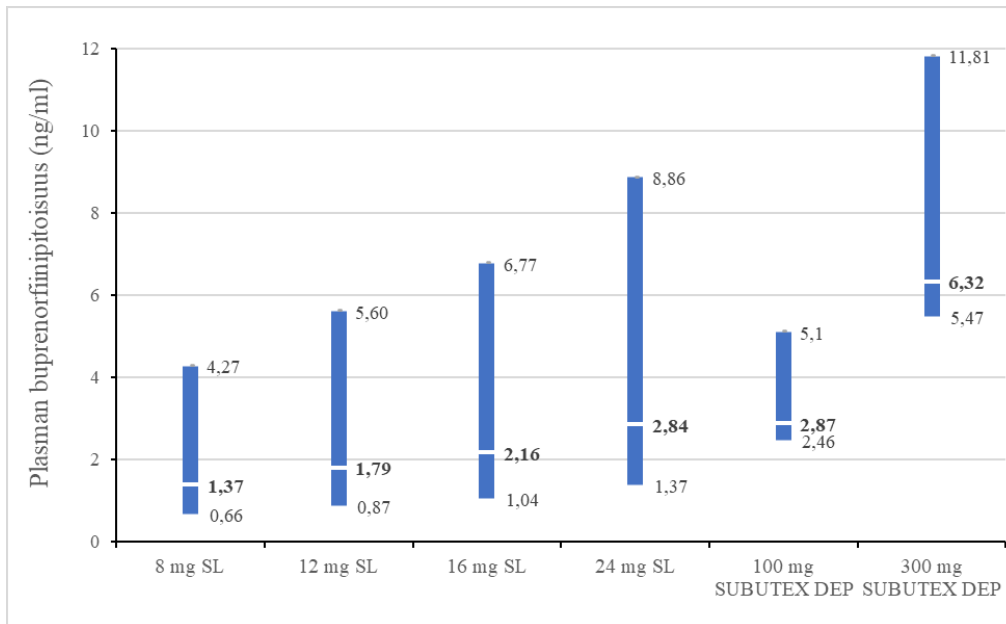
Subutex-depotinjektion pitkäaikaisturvallisuutta ja -siedettävyyttä arvioitiin pitkäkestoisessa, avoimessa vaiheen 3 monikeskus- ja turvallisuustutkimuksessa hoitoon hakeutuneilla potilailla. Tutkimukseen otettiin 669 potilasta, joilla oli keskivaikea tai vaikea opioidiriippuvuus. Tutkittavista 412 oli uusia (ei aiempaa hoitoa Subutex-valmisteella) ja 257 tutkittavaa jatkoi tähän tutkimukseen aiemmasta tutkimuksesta (300/100 mg -ryhmä: 112 tutkittavaa; 300/300 mg -ryhmä: 113 tutkittavaa; lumeryhmä: 32 tutkittavaa). Kaikki tutkittavat saivat ensin vähintään yhden 300 mg:n Subutex-depotinjektion ja sen jälkeen joustavasti joko 100 mg tai 300 mg kuukausittain, kunnes injektioita oli annettu yhteensä 12 (uudet tutkittavat) tai 6 (aiemmasta tutkimuksesta siirtyneet). Kaikkiaan 406 tutkittavaa suoritti tutkimuksen loppuun. Vain muutaman tutkittavan (2,2 %) tutkimushoito lopetettiin haittatapahtuman takia. Teho säilyi enintään 12 kuukautta jatkuneen Subutex-depotinjektiohoidon aikana. Tehon pysyvyyden prosenttiosuus 12 kuukauden jälkeen satunnaistetuissa, kaksoissokkoutetuissa ja avoimissa tutkimuksissa yhteensä oli 50,5 % Subutex-depotinjektiohoitoa saaneilla osallistujilla, ja 69,3 % osallistujista ei käyttänyt opioideja 12 kuukauden hoitajakson lopussa.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Ihonalaisen Subutex-depotinjektion antamisen jälkeen todettiin aluksi buprenorfiinihuippu, ja  $T_{max}$ -mediaani oli 24 tuntia. Alkuvaiheen buprenorfiinihuipun jälkeen plasman buprenorfiinipitoisuudet pienenevät hitaasti tasannevaiheeseen. Vakaa tila saavutettiin 6 kuukaudessa. Plasman buprenorfiinipitoisuuksien keskimääräisen pitoisuuden ( $C_{avg}$ ), huippupitoisuuden ( $C_{max}$ ) ja pienimmän pitoisuuden ( $C_{trough}$ ) keskiarvot vakaassa tilassa on esitetty kuvassa 1 verrattuna transmukosaaliseen buprenorfiiniin.

**Kuva 1 Vertailu plasman buprenorfiinipitoisuuksista vakaassa tilassa käytettäessä transmukosaalista buprenorfiinia ja Subutex-depotinjektioita: pienimmät pitoisuudet ( $C_{\text{trough}}$ ), keskimääräiset pitoisuudet ( $C_{\text{avg}}$ ) ja huippupitoisuudet ( $C_{\text{max}}$ )**



SL: sublinguaalinen; DEP: depot

Jokaisessa palkissa näkyvät buprenorfiinin pienimmän pitoisuuden (alin), plasman keskimääräisen pitoisuuden (valkoinen merkki) ja plasman huippupitoisuuden (ylin) geometriset keskiarvot.

Vakaassa tilassa 100 mg:n ylläpitoannoksella saavutetut plasman buprenorfiinipitoisuudet ovat transmukosaalisella hoidolla saavutetuissa rajoissa; huippupitoisuudet saattavat olla pienempiä ja keskimääräiset ja pienimmät pitoisuudet suurempia (ks. kuva 1). Nämä pitoisuudet on otettava huomioon, kun potilas siirretään vakiintuneesta ja pitkäkestoisesta transmukosaalisesta buprenorfiinihoidosta Subutex-depotinjektiohoitoon.

### Jakautuminen

Buprenorfiinista noin 96 % sitoutuu proteiineihin, pääasiassa alfa- ja beetaglobuliiniin.

### Biotransformaatio

Buprenorfiini metaboloituu päämetaboliitiksi norbuprenorfiiniksi pääasiassa CYP3A4-välitteisesti ja pienemmässä määrin CYP2C8-välitteisesti. Lisäksi norbuprenorfiini voi glukuronidoitua.

Norbuprenorfiinin on todettu sitoutuvan opioidireseptoreihin *in vitro*; sitä ei kuitenkaan ole tutkittu kliinisesti opioidien kaltaisen aktiiviteetin osalta.

Buprenorfiini ei käy läpi ensikierron metaboliaa ihonalaisen annon jälkeen, ja siksi norbuprenorfiinimetaboliitin pitoisuudet plasmassa jäävät merkittävästi pienemmiksi verrattuna kielen alle annettuun buprenorfiiniin. Ihonalaisen annon jälkeen norbuprenorfiinin ja buprenorfiinin AUC-arvojen suhde (0,20–0,40) on pienempi verrattuna kielen alle annettuun buprenorfiiniin (0,70–2,11).

## Eliminaatio

Subutex-depotinjektion ihonalaisen annon jälkeinen buprenorfiinin näennäinen terminaalinen puoliintumisaika plasmassa oli 43–60 vuorokautta buprenorfiinin hitaan ihonalaisesta depotvalmisteesta vapautumisen takia.

Massatasapainotutkimuksessa, jossa buprenorfiinia annettiin ihmisille laskimoinfuusiona, todettiin radiomerkityn lääkeaineen erittyvän virtsaan (30 %) ja ulosteeseen (69 %) enintään 11 päivän kuluessa annostelun jälkeen. Lähes koko annos erittyi buprenorfiinina, norbuprenorfiinina ja kahtena tunnistamattomana buprenorfiinimetaboliittina. Virtsasssa suurin osa buprenorfiinista ja norbuprenorfiinista esiintyi konjugoituneessa muodossa (buprenorfiini: 1 % vapaassa ja 8,4 % konjugoituneessa muodossa; norbuprenorfiini: 2,7 % vapaassa ja 8,8 % konjugoituneessa muodossa). Ulosteeassa lähes kaikki buprenorfiinista ja norbuprenorfiinista oli vapaassa muodossa (buprenorfiini: 33 % vapaassa ja 4,8 % konjugoituneessa muodossa; norbuprenorfiini: 21 % vapaassa ja 2,1 % konjugoituneessa muodossa).

Tutkimus, jossa arvioitiin buprenorfiinialtistusta 22–38 kuukautta viimeisen Subutex-depotinjektion jälkeen, osoitti, että buprenorfiinia saattaa olla havaittavia määriä plasmassa ja virtsasssa tänä ajanjaksona. Havaitut buprenorfiinipitoisuudet olivat pienempiä kuin ne, joiden tiedetään hillitsevän sairausoireita. Pitoisuudet virtsasssa vaihtelivat enemmän ja olivat testausmenetelmästä riippuen yleisesti ottaen suurempia kuin pitoisuudet plasmassa. Näin ollen on odotettavissa, että potilaan virtsasta saadaan positiivisia tuloksia pidempään kuin plasmasta.

## Erityisryhmät

Populaatiofarmakokineettisissä analyyseissa iällä, sukupuolella ja rodulla ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta Subutex-valmisteen farmakokinetiikkaan.

### *Maksan vajaatoiminta*

Maksan vajaatoiminnan vaikutusta Subutex-depotinjektion farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu.

Buprenorfiini ei käy läpi ensikierron metaboliaa Subutex-valmisteen ihonalaisen annon jälkeen.

Kliinisessä tutkimuksessa buprenorfiinialtistus määritettiin sen jälkeen, kun terveille henkilöille ja eriasteista maksan vajaatoimintaa sairastaville henkilöille oli annettu buprenorfiinia/naloksonia 2,0 mg/0,5 mg sisältävä resoribletti. Lievää maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka A) sairastavilla henkilöillä ei todettu mitään kliinisesti merkittävää vaikutusta buprenorfiinialtistukseen. Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka B) sairastavilla henkilöillä plasman buprenorfiinialtistus suureni 1,5–2-kertaiseksi ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka C) sairastavilla henkilöillä 3,5–4-kertaiseksi.

Subutex-depotinjektio voidaan antaa potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta. Buprenorfiinipitoisuuksia ei voida pienentää nopeasti, joten varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa Subutex-depotinjektioilla potilaita, joilla on ennestään keskivaikea maksan vajaatoiminta. Subutex-depotinjektioita ei saa antaa potilaille, joilla on ennestään vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2 ja kohta 4.3). Potilaita, joille kehittyy keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta Subutex-hoidon aikana, on seurattava buprenorfiinipitoisuuksien suurenemisen aiheuttaman toksisuuden tai yliannostuksen merkkien ja oireiden varalta (ks. kohta 4.4).

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Subutex-depotinjektiolla tehtyihin kliinisiin tutkimuksiin ei osallistunut tutkittavia, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta. Munuaisten kautta tapahtuvan eliminaation osuus buprenorfiinin ja sen metaboliittien kokonaispuhdistumassa on suhteellisen pieni (noin 30 %). Siksi annosta ei tarvitse muuttaa munuaistoiminnan perusteella. Buprenorfiinin metaboliittien kertymistä tapahtuu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) sairastavia potilaita.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Genotoksisuutta ja lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille, kun valmistetta käytetään kliinisesti asianmukaisina annoksina.

Rotilla tehdyssä alkion- ja sikiönkehitystä koskeneessa tutkimuksessa esiintyi lisääntynyttä alkion kiinnittymisen jälkeistä katoa ja sikiöiden keskimääräisen painon pienenemistä, kun Subutex-depotinjektion aikaansaama altistus oli 38 kertaa ihmisen suurinta buprenorfiinialtistusta (AUC) suurempi. Samankaltaisia vaikutuksia todettiin pelkän antojärjestelmän vastaavalla annoksella, mikä viittaa siihen, että vaikutukset saattavat johtua N-metyyli-2-pyrrolidoni (NMP) -vehikkelistä. Samalla annoksella todettiin sekä pään luiden että sisäelinten epämuodostumia sekä Subutex-depotinjektiota että vastaavaa antojärjestelmän määrää käytettäessä. Vaikutuksia ei todettu altistuksella, joka oli 15 kertaa ihmisen suurinta buprenorfiinialtistusta (AUC) suurempi ja noin 144 kertaa ihmisen suurinta NMP-altistusta ( $C_{max}$ ) suurempi.

Kaniineilla tehdyssä alkion- ja sikiönkehitystä koskeneessa tutkimuksessa yhden ihonalaisen Subutex-depotinjektion antaminen tiineille eläimille aiheutti luuston epämuodostumia ja luustomuutoksia altistuksella, joka oli 7 kertaa ihmisen suurinta buprenorfiinialtistusta (AUC) suurempi. Alkion kiinnittymisen jälkeistä katoa, ulkoisia epämuodostumia sekä sisäelinten ja luuston epämuodostumia havaittiin myös altistuksella, joka oli 15 kertaa ihmisen suurinta buprenorfiinialtistusta (AUC) suurempi. Samankaltaisia vaikutuksia todettiin pelkän antojärjestelmän kohdalla, mikä viittaa siihen, että vaikutukset saattavat johtua vehikkelistä (NMP). Vaikutuksia ei todettu altistuksella, joka oli 2 kertaa ihmisen suurinta buprenorfiinialtistusta suurempi ja noin 35 kertaa ihmisen suurinta NMP-altistusta ( $C_{max}$ ) suurempi.

Kaniineilla tehdyssä alkio- ja sikiötutkimuksessa sikiöiden keskimääräisen painon pienenemistä, varpaiden ulkoisia epämuodostumia ja sappirakon muutoksia havaittiin altistuksella, joka oli 89 kertaa ihmisen suurinta NMP-altistusta (AUC) suurempi päivittäin annettujen ihonalaisten NMP-injektioiden jälkeen. Mitään sikiöihin tai emoihin kohdistuvia haittavaikutuksia ei todettu altistuksella, joka oli 15 kertaa ihmisen suurinta NMP-altistusta (AUC) suurempi.

Rotilla tehdyssä hedelmällisyystutkimuksessa naarailla todettiin epänormaaleja muutoksia sikiönkehityksessä ja myös alkiokuolleisuutta buprenorfiiniannoksella  $\geq 600$  mg/kg. Uroksilla todettiin hedelmällisyys- ja lisääntymisindeksin laskua, minkä poikkeavat siemennesteparametrit vahvistivat. Hedelmällisyyteen ja lisääntymisparametreihin kohdistuvia vaikutuksia ei todettu buprenorfiiniannoksella 300 mg/kg, joka on 15 kertaa ihmisen suurinta altistusta (AUC) suurempi.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

- Polyglaktiini (50:50)
- N-metyylipyrrolidoni (Ph.Eur.)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

### **6.3 Kestoaika**

100 mg: 21 kuukautta

300 mg: 2 vuotta

Kun valmiste on otettu jääkaapista, sitä voidaan säilyttää alkuperäispakkauksessa huoneenlämmössä (enintään 25 °C) enintään 7 vuorokauden ajan ennen antoa.

Subutex-depotinjektio on hävitettävä, jos se on ollut huoneenlämmössä yli 7 vuorokauden ajan.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Jääkaapista poistetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

#### Subutex 100 mg depotinjektioneste, liuos

Syklisestä olefiinikopolymeeristä valmistettu 1 ml:n esitäytetty ruisku, jossa on bromobutyylimistä valmistettu kärkikorkki ja männän tulppa sekä polypropyleenistä valmistettu männän varsi.

Jokainen esitäytetty ruisku toimitetaan happiabsorbenttia sisältävässä laminoidussa alumiinifoliopussissa.

Pussi on pakattu koteloon, joka sisältää myös onton turvaneulan (19 G, 16 mm).

#### Subutex 300 mg depotinjektioneste, liuos

Syklisestä olefiinikopolymeeristä valmistettu 2,25 ml:n esitäytetty ruisku, jossa on bromobutyylimistä valmistettu kärkikorkki ja männän tulppa sekä polypropyleenistä valmistettu männän varsi.

Jokainen esitäytetty ruisku toimitetaan happiabsorbenttia sisältävässä laminoidussa alumiinifoliopussissa.

Pussi on pakattu koteloon, joka sisältää myös onton turvaneulan (19 G, 16 mm).

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsitteilyohjeet**

Lääkkeen antamisen jälkeen lukitse neulansuojus paikoilleen painamalla sitä kovaa pintaa, kuten pöytää, vasten.

Hävitä kaikki esitäytetyn ruiskun osat turvalliseen terävän jätteen säiliöön.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Indivior Europe Limited  
27 Windsor Place  
D02 DK44 Dublin 2  
Irlanti

**8. MYYNTILUVAN NUMERO**

100 mg depotinjektioneste, liuos: 36602  
300 mg depotinjektioneste, liuos: 36603

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

10. heinäkuuta 2020

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

29/06/2023

## **PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Subutex 100 mg injektionsvätska, depotlösning  
Subutex 300 mg injektionsvätska, depotlösning

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Subutex 100 mg injektionsvätska, depotlösning

Varje förfylld spruta med 0,5 ml injektionsvätska, depotlösning innehåller 100 mg buprenorfin.

Subutex 300 mg injektionsvätska, depotlösning

Varje förfylld spruta med 1,5 ml injektionsvätska, depotlösning innehåller 300 mg buprenorfin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, depotlösning

Klar, viskös, färglös till gul eller gulbrun vätska.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Subutex depotinjektionsvätska är avsedd för substitutionsbehandling vid opioidberoende, inom ramen för medicinska, sociala och psykologiska åtgärder hos vuxna från 18 år som har samtyckt till behandling mot opioidberoende.

Användningsbegränsning: Läkemedlet får användas endast i enlighet med det som anges i Social- och hälsovårdsministeriets förordning om ”avgiftning och substitutionsbehandling av opioidberoende personer med vissa läkemedel” och vid sådana enheter inom hälso- och sjukvården där läkemedlet administreras till patienten av hälso- och sjukvårdspersonal. Läkemedlet får inte ordinerats för expediering till patienten på apotek.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Subutex depotinjektionsvätska ska endast administreras av hälso- och sjukvårdspersonal.

#### Dosering

Patienterna ska först genomgå en induktion och stabilisering med ett inledande buprenorfininnehållande läkemedel som avger motsvarande 8–24 mg buprenorfin per dag transmukosalt, i minst 7 dagar. Dosering och induktion av buprenorfininnehållande läkemedel ska baseras på anvisningarna i respektive produktinformation.

Den rekommenderade dosregimen efter induktion med ett buprenorfininnehållande läkemedel är två initiala månatliga doser om 300 mg buprenorfin, följt av 100 mg buprenorfin en gång i månaden.



En underhållsdos om 300 mg buprenorfin en gång i månaden kan övervägas hos patienter som tolererar 100 mg buprenorfin en gång i månaden, men som inte uppvisar ett tillfredsställande kliniskt svar, vilket framgår av självrapporterad olaglig opioidanvändning eller urinprov som är positiva för olaglig opioidanvändning.

Med tanke på den långa halveringstiden ska Subutex depotinjektionsvätska administreras en gång i månaden med minst 26 dagar mellan injektionerna. Maximal dos är 300 mg en gång i månaden.

*Behandlingsövergång för patienter som är stabila på långtidsbehandling med transmukosalt buprenorfin*  
Patienter som är stabila på långtidsbehandling med transmukosalt buprenorfin (8–24 mg/dag) och vars sjukdomssymtom är under kontroll kan övergå direkt till Subutex depotinjektionsvätska (för jämförelse av koncentrationer i plasma vid steady state mellan transmukosalt buprenorfin och buprenorfin depotlösning, se Figur 1 i avsnitt 5.2).

#### *Tillägg av extra buprenorfin under behandlingsinitiering*

I de flesta fall behöver patienten ingen extra buprenorfindos under initiering av behandling med Subutex depotinjektionsvätska. Om det ändå finns ett behov kan ett tillägg förskrivas under kortare tid med transmukosalt buprenorfin om högst 8 mg/dag.

#### *Missade doser*

En patient som missar en dos ska få nästa dos så snart som möjligt. Oundvikliga enstaka förseningar i doseringen på upp till 2 veckor förväntas inte ha någon kliniskt signifikant inverkan på behandlingseffekten.

#### *Utsättning av behandling*

Eftersom opioidberoende är av kronisk natur ska behovet av fortsatt läkemedelsassisterad behandling omvärderas med jämna mellanrum, med hänsyn till patientens kliniska status. Det finns ingen rekommenderad längsta varaktighet för underhållsbehandling.

Om Subutex depotinjektionsvätska sätts ut ska dess depåegenskaper beaktas (se avsnitt 5.2) och patienten ska övervakas i flera månader avseende tecken och symtom på abstinens och erhålla adekvat behandling (se avsnitt 5.2). När steady state har uppnåtts kan patienter som slutar med Subutex depotinjektionsvätska fortfarande ha detekterbara nivåer av buprenorfin i plasma och urin i tolv månader eller längre.

### Särskilda patientpopulationer

#### *Äldre*

Säkerhet och effekt för buprenorfin har inte fastställts för patienter som är 65 år eller äldre. Med tanke på möjlig nedsättning av lever-, njur- eller hjärtfunktion, samtida sjukdomar eller annan läkemedelsbehandling hos äldre patienter, ska beslutet att förskriva Subutex depotinjektionsvätska fattas med försiktighet till personer som är 65 år eller äldre. Dessa patienter ska övervakas med avseende på tecken och symtom på toxicitet eller överdosering.

#### *Nedsatt leverfunktion*

Plasmakoncentrationen är högre hos personer med måttligt till svårt nedsatt leverfunktion jämfört med hos friska individer (se avsnitt 5.2). Subutex depotinjektionsvätska ska användas med försiktighet till patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2). Patienterna ska övervakas med avseende på tecken och symtom på toxicitet eller överdosering som orsakas av ökade nivåer av buprenorfin (se avsnitt 4.4). Subutex depotinjektionsvätska är kontraindicerat till patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

### *Nedsatt njurfunktion*

Dosen buprenorfin behöver inte justeras för patienter med nedsatt njurfunktion. Försiktighet rekommenderas hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) (se avsnitt 4.4 och 5.2).

### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för Subutex depotinjektionsvätska har inte fastställts för barn och ungdomar under 18 års ålder. Subutex depotinjektionsvätska ska inte ges till barn och ungdomar under 18 års ålder.

### Administreringssätt

**Endast för** abdominell subkutan administrering. Subutex depotinjektionsvätska får inte administreras intravenöst, intramuskulärt eller intradermalt (se avsnitt 4.4).

Subutex depotinjektionsvätska ska endast administreras av hälso- och sjukvårdspersonal genom subkutan injektion i bukområdet. Injektionen ska endast ges med den spruta och ihåliga säkerhetskanyl som medföljer i förpackningen. För att undvika hudirritation ska injektionsstället växlas mellan doseringarna så att alla fyra bukkvadranterna används, under förutsättning att det finns tillräckligt med subkutan vävnad.

Subutex depotinjektionsvätska ska tas ut ur kylskåpet minst 15 minuter innan patienten ska injiceras, för att det ska nå rumstemperatur. Öppna inte foliepåsen förrän patienten har anlänt till sitt besök.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Svår andningssvikt
- Svårt nedsatt leverfunktion
- Akut alkoholism eller *delirium tremens*
- Samtidig användning av opioidantagonister (naltrexon, nalmeften) för behandling av alkohol- eller opioidberoende

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Risk för allvarlig skada eller dödsfall vid felaktig administrering

Subutex depotinjektionsvätska får inte administreras intravenöst, intramuskulärt eller intradermalt. Intravenös injektion medför en betydande risk för allvarlig skada eller död eftersom Subutex depotinjektionsvätska bildar en fast massa vid kontakt med kroppsvätskor. Ocklusion, lokal vävnadsskada och tromboemboliska händelser, inklusive livshotande lungemboli, kan förekomma vid intravenös injektion.

Oavsiktlig intramuskulär eller intradermal administrering kan öka sannolikheten för allvarliga reaktioner på injektionsstället. Vissa fallrapporter efter godkännandet för försäljning har beskrivit abscess, ulceration och nekros. I vissa fall krävdes kirurgiskt avlägsnande av depån, debridering, antibiotikabehandling och utsättning av Subutex depotinjektionsvätska. Gör en bedömning av och behandla allvarliga reaktioner på injektionsstället på lämpligt sätt. Gå noga igenom injektionstekniken (se informationen för hälso- och sjukvårdspersonal i bipacksedeln).

## Felaktig användning och missbruk

Buprenorfin kan missbrukas eller användas felaktigt på samma sätt som andra opioider, såväl lagliga som olagliga. Några av riskerna med felanvändning och missbruk är överdosering, spridning av blodburna virusinfektioner eller lokaliserade infektioner, andningsdepression och leverskador. Missbruk av buprenorfin av andra personer än den som läkemedlet är avsett för medför en ytterligare risk i form av en ny drogberoende person som använder buprenorfin som sin främsta missbruksdrog. Detta kan bli följden om läkemedlet sprids för olagligt bruk, eller om läkemedlet inte skyddas mot stöld på lämpligt sätt.

Det finns en risk att en patient som får för lite buprenorfin kan självmedicinera mot okontrollerade abstinenssymtom med opioider, alkohol eller andra sederande läkemedel/hypnotika, såsom bensodiazepiner.

Subutex depotinjektionsvätska injiceras som en lösning. Efter injektionen skapar polyglaktinpolymeren en depå som innehåller buprenorfin. När denna depå har bildats frisätts buprenorfin genom diffusion ifrån och biologisk nedbrytning av läkemedelsdepån. Kliniska kontroller av eventuella tecken på att patienten har manipulerat injektionsstället eller försökt avlägsna depån ska utföras under hela behandlingen. Dessutom stannar en liten mängd Subutex depotinjektionsvätska kvar i den ihåliga kanylen och förfyllda sprutan efter administrering och måste kasseras på lämpligt sätt.

## Smärtlindring

Det kan uppstå situationer när en patient som behandlas med Subutex depotinjektionsvätska behöver akut smärtlindring eller anestesi (regional/lokal). Patienter som får Subutex depotinjektionsvätska ska alltid, när så är möjligt, behandlas med smärtlindrande medel som inte innehåller opioider. Patienter som måste behandlas med opioider för smärtlindring kan behandlas med en fullständig opioidagonist med hög affinitet, under övervakning av sjukvårdspersonal och med särskild uppmärksamhet riktad mot andningsfunktionen. Högre doser kan behövas för att uppnå analgesi och därför är risken för toxicitet högre vid administrering av opioider. Opioidbehandlingen ska ges av personer med specifik utbildning i att använda anestetika och hantera effekterna av starka opioider på andningen, i synnerhet att etablera och upprätthålla fria luftvägar och ge assisterad/kontrollerad ventilation.

Patienterna ska informeras om vikten av att instruera familj och nära vänner om att de i en nödsituation måste informera behandlande sjukvårdspersonal eller akutpersonal om att patienten har ett fysiskt beroende av opioider och behandlas med Subutex depotinjektionsvätska.

Ovanstående riktlinjer gäller även patienter som har avbrutit behandling med Subutex depotinjektionsvätska inom de senaste 6 månaderna.

## Sömnrelaterade andningsproblem

Opioider kan orsaka sömnrelaterade andningsproblem, inklusive central sömnapné (CSA) och sömnrelaterad hypoxemi. Opioider ökar risken för CSA på ett dosrelaterat sätt. Överväg minskning av den totala opioiddosen hos patienter med CSA.

## Andningsdepression

Dödsfall på grund av andningsdepression har rapporterats, särskilt när buprenorfin användes i kombination med bensodiazepiner (se avsnitt 4.5) eller när buprenorfin inte användes i enlighet med produktinformationen. Dödsfall har även rapporterats vid samtidig administrering av buprenorfin och andra centraldämpande substanser som alkohol, gabapentinoider (såsom pregabalin och gabapentin) eller

andra opioider. Varna patienterna för att det kan vara farligt att självadministrera bensodiazepiner eller andra CNS-depressiva medel under behandling med Subutex depotinjektionsvätska. Om buprenorfin tas av ett barn eller används av icke-opioidberoende personer som inte är toleranta mot effekterna av opioider, kan potentiellt allvarlig och dödlig andningsdepression uppstå.

Subutex depotinjektionsvätska ska användas med försiktighet till patienter med andningsinsufficiens (t.ex. kroniskt obstruktiv lungsjukdom, bronkialastma, *cor pulmonale*, begränsad andningsreserv, hypoxi, hyperkapni, befintlig andningsdepression eller kyfoskopios).

### Risker med samtidig administrering av sederande läkemedel som bensodiazepiner och relaterade läkemedel

Samtidig användning av Subutex depotinjektionsvätska och sederande läkemedel som bensodiazepiner och relaterade läkemedel kan leda till sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker är samtidig administrering med dessa sederande läkemedel bara tillrådligt då det inte finns några behandlingsalternativ. Om samtidig administrering av Subutex depotinjektionsvätska och sederande läkemedel ändå anses nödvändigt, ska lägsta effektiva dos av bensodiazepiner och centraldämpande medel användas och behandlingstiden vara så kort som möjligt. Patienterna ska övervakas noga avseende tecken och symtom på andningsdepression och sedering. Det är därför mycket viktigt att informera patienter och deras vårdare om dessa symtom (se avsnitt 4.5).

### CNS-depression

Buprenorfin kan orsaka dåsighet, särskilt när det används tillsammans med alkohol eller CNS-depressiva läkemedel såsom bensodiazepiner, lugnande medel, sederande läkemedel eller hypnotika (se avsnitt 4.5 och 4.7). Inga alkoholhaltiga drycker eller läkemedel som innehåller alkohol får tas under behandling med Subutex depotinjektionsvätska. Samtidig administrering av centraldämpande medel, andra opioider (analgetika och hostdämpande läkemedel), vissa antidepressiva läkemedel, sederande H<sub>1</sub>-receptorantagonister, barbiturater, anxiolytika, neuroleptika, klonidin och relaterade substanser kräver medicinsk övervakning.

### Serotonergt syndrom

Samtidig administrering av Subutex depotinjektionsvätska och andra serotonerga läkemedel såsom MAO-hämmare, selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) eller tricykliska antidepressiva läkemedel kan leda till serotonergt syndrom, 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 psykisk status, autonom instabilitet, neuromuskulära avvikelser och/eller gastrointestinala symtom.

Om serotonergt syndrom misstänks ska dosminskning eller utsättning av behandlingen övervägas, beroende på symptomens svårighetsgrad.

### Beroende (tecken och symtom på abstinens)

Buprenorfin är en partiell agonist vid mu-opioidreceptorn. Långtidsadministrering ger beroende av opioidtypen. Djurstudier och kliniska erfarenheter har visat att buprenorfin kan leda till beroende, men i

mindre grad än en fullständig agonist (t.ex. morfin). Abstinenssyndrom kan uppträda om behandlingen avbryts plötsligt eller om dosen minskas, men detta är vanligen av lindrigare karaktär än vad som ses med fullständiga agonister. Med tanke på den långa halveringstiden för Subutex depotinjektionsvätska (43 till 60 dagar) kan tecken och symtom på abstinens förväntas ha fördröjd debut. Inga abstinenssymtom observerades under månaden efter utsättning av Subutex depotinjektionsvätska.

Patienter vars behandling med Subutex depotinjektionsvätska sätts ut, ska övervakas i flera månader avseende tecken och symtom på abstinens och erhålla adekvat behandling.

### Framkallande av opioidabstinens

När behandling med Subutex depotinjektionsvätska inleds är det viktigt att vara medveten om att buprenorfin är en partiell agonist. Läkemedel som innehåller buprenorfin kan framkalla abstinenssymtom hos opioidberoende patienter när de ges innan agonisteffekterna från tidigare opioidanvändning har avklingat. Kontrollera att patienten har fått induktionsbehandling med ett buprenorfininnehållande läkemedel innan Subutex depotinjektionsvätska injiceras. För att undvika att framkalla abstinens ska induktionsbehandling ges när objektiva tecken och symtom på lätt till måttlig abstinens kan iaktas (se avsnitt 4.2).

### Hepatit och leverpåverkan

Inga fall av allvarliga eller akuta leverskador som tyder på allvarlig läkemedelsinducerad hepatotoxicitet har observerats i pivotala kliniska studier av Subutex depotinjektionsvätska. Även om det förekom intermittenta förhöjningar av ALAT och ASAT och isolerade förhöjningar av bilirubin, hade den stora majoriteten av dessa fall samexisterande faktorer för förhöjda leverenzymvärden, såsom hepatit C, kronisk alkoholanvändning eller anamnes på alkoholhepatit/pankreatit, eller förhöjda värden på leverfunktionstester vid screening och/eller baseline. Fall av akut leverskada har rapporterats hos opioidberoende patienter efter sublingual administrering av buprenorfin, såväl i kliniska prövningar som i biverkningsrapporter efter godkännandet för försäljning. Spektrumet av avvikelser sträcker sig från övergående asymtomatiska ökning av levertransaminaser till fallrapporter om cytolytisk hepatit, leversvikt, levernekros, hepatorenalt syndrom, hepatisk encefalopati och död. I många fall kan andra faktorer vara orsaken eller spela en bidragande roll, t.ex. redan befintliga onormala levervärden, genetisk sjukdom, hepatit B- eller hepatit C-infektioner, alkoholism, anorexi, samtidig användning av andra potentiellt levertoxiska läkemedel eller pågående intravenös läkemedelsanvändning. Dessa underliggande faktorer måste beaktas innan Subutex depotinjektionsvätska ordineras och även under behandlingen. Om leverpåverkan misstänks krävs vidare biologisk och etiologisk utredning. Beroende på resultaten kan läkemedlet behöva sättas ut, vilket ska ske med försiktighet för att förhindra abstinenssymtom och återfall i användning av illegala droger. Om behandlingen fortsätter ska leverfunktionen följas noga.

Innan behandling påbörjas rekommenderas det att leverfunktionstester genomförs vid baseline och att status för virushepatit dokumenteras. Alla patienter ska genomgå leverfunktionstester med jämna mellanrum.

### Nedsatt leverfunktion

Effekten av nedsatt leverfunktion på farmakokinetiken hos Subutex depotinjektionsvätska har inte studerats. Effekterna av nedsatt leverfunktion på farmakokinetiken hos sublinguallt buprenorfin har undersökts i en klinisk studie. Eftersom buprenorfin i stor utsträckning metaboliseras i levern var plasmanivåerna av buprenorfin högre hos personer med måttligt till svårt nedsatt leverfunktion än hos friska försökspersoner (se avsnitt 5.2). Subutex depotinjektionsvätska ska användas med försiktighet till patienter med befintlig måttligt nedsatt leverfunktion eftersom plasmanivåerna av buprenorfin inte kan

sänkas snabbt. Subutex depotinjektionsvätska är kontraindicerat till patienter med befintlig svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

Patienter med måttligt nedsatt leverfunktion, eller som utvecklar måttligt till svårt nedsatt leverfunktion medan de behandlas med Subutex depotinjektionsvätska, ska övervakas i flera månader avseende tecken och symtom på toxicitet eller överdos som orsakas av ökade buprenorfinnivåer. Leverfunktionen ska kontrolleras regelbundet under behandlingen (se avsnitt 4.2 och 5.2).

### Nedsatt njurfunktion

Den renala elimineringen spelar en relativt liten roll ( $\approx 30\%$ ) i totalclearance av buprenorfin och metaboliter. Därför krävs ingen dosändring på grund av njurfunktionen. Metaboliter av buprenorfin ackumuleras hos patienter med njursvikt. Försiktighet rekommenderas hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion ( $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ ) (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Kliniska studier av Subutex depotinjektionsvätska omfattade inte personer med nedsatt njurfunktion.

### Kardiell elektrofysiologi

Produkter innehållande buprenorfin har visat sig vara förknippade med QTc-förlängning. QTc-resultaten från kliniska pivotala studier av Subutex depotinjektionsvätska gav inga bevis för buprenorfin-inducerad QT-förlängning (se avsnitt 5.1, Kardiell elektrofysiologi).

Noggrann övervakning kan vara nödvändigt i följande fall:

- patienter med verifierade eller misstänkta EKG-förändringar (förlängt QT-intervall på EKG) eller störningar i elektrolytbalansen, i synnerhet kaliumbrist (hypokalemi);
- en kliniskt signifikant sänkning av hjärtfrekvensen (bradykardi) och
- behandling med vissa läkemedel mot arytmier (antiarytmika av klass I och III)

### Allmänna varningar angående användning av opioider

Opioider kan orsaka ortostatisk hypotoni hos patienter som behandlas i en ambulatorisk miljö.

Opioider kan öka trycket i cerebrospinalvätska, vilket kan orsaka krampanfall. Opioider ska därför användas med försiktighet till patienter med anamnes på huvudskada, intrakraniella lesioner, andra tillstånd då trycket i cerebrospinalvätskan kan öka, eller kramper.

Opioider ska användas med försiktighet till patienter med hypotoni, prostatahypertrofi eller uretrastenoser.

Opioidinducerad mios, förändringar av medvetandenivån eller förändringar av smärtförmågan som symptom på sjukdom kan försvåra utvärderingen av patienten och dölja diagnosen eller maskera det kliniska förloppet av en samtidig sjukdom.

Opioider ska användas med försiktighet till patienter med myxödem, hypotyreoos eller adrenokortikal insufficiens (t.ex. Addisons sjukdom).

Opioider har visat sig öka trycket i gallgångarna och ska användas med försiktighet till patienter med funktionsstörningar i gallgångarna.

Opioider ska ges med försiktighet till äldre eller försvagade patienter.

Självordsförsök med opioider, främst i kombination med tricykliska antidepressiva medel, alkohol och andra substanser med CNS-effekter, är en del av den kliniska bilden av substansberoende. Individuell utvärdering och behandlingsplanering, som kan inbegripa slutenvård, bör övervägas för patienter som trots lämplig läkemedelsbehandling uppvisar okontrollerad användning av illegala droger och ihållande högriskbeteende.

Urinprover bör tas med jämna mellanrum för att upptäcka droger.

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Inga interaktionsstudier har utförts.

Försiktighet bör iaktas vid användning av Subutex depotinjektionsvätska med:

##### *Alkoholhaltiga drycker eller läkemedel som innehåller alkohol*

Subutex depotinjektionsvätska ska inte tas med alkoholhaltiga drycker eller läkemedel som innehåller alkohol, eftersom alkohol ökar den sedativa effekten av buprenorfin och ökar risken för andningsdepression, djup sedering, koma och död (se avsnitt 4.7).

##### *Sedativa som bensodiazepiner och relaterade läkemedel*

Samtidig användning av opioider och sederande läkemedel som bensodiazepiner och relaterade läkemedel ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och död på grund av en additiv CNS-dämpande effekt. Dosering och behandlingstid för samtidig användning ska begränsas (se avsnitt 4.4).

##### *Gabapentinoider*

Denna kombination kan leda till dödsfall på grund av andningsdepression. Doseringar måste därför övervakas noga och denna kombination måste undvikas i fall där det finns en risk för missbruk. Patienter bör varnas för att använda gabapentinoider (till exempel pregabalin och gabapentin) samtidigt som de använder detta läkemedel och endast på det sätt som de anvisats av sin läkare (se avsnitt 4.4).

*Andra CNS-depressiva medel, andra opioidderivat (t.ex. metadon, analgetika och hostdämpande läkemedel), vissa antidepressiva läkemedel, sederande H<sub>1</sub>-receptorantagonister, barbiturater, anxiolytika förutom bensodiazepiner, neuroleptika, klonidin och relaterade substanser:* Dessa kombinationer förstärker den depressiva effekten på det centrala nervsystemet. Den minskade vakenhetsgraden kan göra det farligt att framföra fordon och använda maskiner.

##### *Opioidanalgetika*

Det kan vara svårt att uppnå adekvat analgesi när en fullständig opioidagonist administreras till patienter som får buprenorfin. Det finns därför en risk för överdosering med en fullständig agonist, särskilt vid försök att övervinna buprenorfinets effekter som partiell agonist, eller när plasmanivåerna av buprenorfin sjunker (se avsnitt 4.4 "Smärtlindring").

##### *Naltrexon och nalmefen*

Naltrexon och nalmefen är opioidantagonister som kan blockera de farmakologiska effekterna av buprenorfin. Hos opioidberoende patienter som står på buprenorfinbehandling kan antagonisterna naltrexon och nalmefen framkalla långvariga och intensiva symtom på opioidabstinens. Hos patienter som får behandling med naltrexon eller nalmefen kan de avsedda terapeutiska effekterna av buprenorfinadministrering blockeras av naltrexon eller nalmefen.

### *Serotonerga läkemedel*

Serotonerga läkemedel såsom MAO-hämmare, selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) eller tricykliska antidepressiva läkemedel, eftersom risken för serotonergt syndrom, ett potentiellt livshotande tillstånd, ökar (se avsnitt 4.4).

### *Monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare)*

Samtidig användning av monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare) kan förstärka effekten av opioider, baserat på erfarenhet av morfin.

### *CYP3A4-hämmare*

Effekterna av samadministrerade CYP3A4-hämmare på buprenorfinexponering hos personer som behandlas med Subutex depotinjektionsvätska har inte studerats och effekterna kan vara beroende av administreringsvägen. En interaktionsstudie med sublinguallt buprenorfin och ketokonazol (en potent CYP3A4-hämmare) resulterade i ökad  $C_{max}$  och AUC för buprenorfin (med cirka 50 % respektive 70 %), och till en mindre grad för metaboliten norbuprenorfin. Injektionen av buprenorfin undviker första passage-effekter, och CYP3A4-hämmare (t.ex. proteashämmare som ritonavir, nelfinavir eller indinavir; azolsvampmedel såsom ketokonazol, flukonazol eller itraconazol; makrolidantibiotika; eller grapefruktjuice) förväntas därför ha mindre effekt på buprenorfinmetabolismen när de administreras tillsammans med Subutex än när de administreras tillsammans med sublinguallt buprenorfin. Vid övergång från sublinguallt buprenorfin till Subutex depotinjektionsvätska kan patienter som får kontinuerlig behandling med en CYP3A4-hämmare behöva övervakas för att säkerställa att buprenorfinnivåerna i plasma är tillräckliga. Patienter som redan står på Subutex depotinjektionsvätska och påbörjar behandling med en CYP3A4-hämmare ska övervakas avseende tecken och symtom på överdosering. Om en patient samtidigt behandlas med Subutex depotinjektionsvätska och en CYP3A4-hämmare och slutar ta CYP3A4-hämmaren måste patienten övervakas avseende abstinenssymtom.

### *CYP3A4-inducerare*

Effekterna av samadministrerade CYP3A4-inducerare på buprenorfinexponering hos personer som behandlas med Subutex depotinjektionsvätska har inte studerats. CYP3A4-inducerare kan öka metabolismen av buprenorfin, vilket leder till minskade nivåer av buprenorfin. Eftersom injektionen av buprenorfin undviker första passage-effekter förväntas därför CYP3A4-inducerare (t.ex. fenobarbital, karbamazepin, fenytoin eller rifampicin) ha mindre effekt på buprenorfinmetabolismen när de administreras tillsammans med Subutex än när de administreras tillsammans med sublinguallt buprenorfin. Vid övergång från sublinguallt buprenorfin till Subutex depotinjektionsvätska bör patienter som får kontinuerlig behandling med en CYP3A4-inducerare övervakas för att säkerställa att buprenorfinnivåerna i plasma är tillräckliga. Patienter som redan står på Subutex och påbörjar behandling med en CYP3A4-inducerare ska övervakas avseende tecken och symtom på abstinens. Om en patient samtidigt behandlas med Subutex depotinjektionsvätska och en CYP3A4-inducerare och slutar ta CYP3A4-induceraren måste patienten övervakas avseende symtom på överdosering.

### *UGT1A1-hämmare*

UGT1A1-hämmare kan påverka den systemiska exponeringen av buprenorfin.



## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### Graviditet

Hittills finns det begränsad erfarenhet av användning av buprenorfin hos gravida kvinnor. Djurstudier med Subutex depotinjektionsvätska har visat reproduktionstoxikologiska effekter främst på grund av hjälpämnet N-metyl-2-pyrrolidon (NMP) (se avsnitt 5.3).

Subutex depotinjektionsvätska får inte användas under graviditet såvida inte behandling med buprenorfin är nödvändig på grund av kvinnans kliniska tillstånd.

Buprenorfin passerar med lätthet placentabariären och kan orsaka andningsdepression hos nyfödda. Långtidsexponering för buprenorfin under graviditeten kan ge upphov till abstinenssyndrom hos nyfödda (t.ex. hypertoni, neonatal tremor, neonatal agitation, myoklonus eller konvulsioner). Syndromet är i regel fördröjt i flera timmar till flera dagar efter födelsen. På grund av buprenorfinets långa halveringstid bör övervakning av det nyfödda barnet under flera dagar övervägas i slutet av graviditeten för att förhindra risken för andningsdepression eller abstinenssyndrom hos nyfödda.

Opioidberoende kvinnor som står på underhållsbehandling med buprenorfin kan behöva ytterligare analgesi under värkarbetet. Användning av buprenorfin före förlossningen kan leda till andningsdepression hos det nyfödda barnet. Övervaka noga nyfödda barn avseende tecken på andningsdepression.

### Amning

Buprenorfin och dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk.

Försiktighet ska iakttas när Subutex depotinjektionsvätska administreras till en ammande kvinna. Utvecklingsmässiga och hälsomässiga fördelar med amningen ska övervägas parallellt med moderns kliniska behov av Subutex depotinjektionsvätska och eventuella negativa effekter på det ammade barnet orsakade av läkemedlet eller moderns underliggande tillstånd.

Ammande kvinnor som använder buprenorfin ska rekommenderas att vara uppmärksamma på barnet vad gäller ökad dåsighet och andningssvårigheter.

### Fertilitet

Det finns inga data om buprenorfinns effekt på fertiliteten hos människa. I djurstudier med buprenorfin observerades biverkningar på fertiliteten (se avsnitt 5.3).

## 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Subutex depotinjektionsvätska har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner när det ges till opioidberoende patienter. Subutex depotinjektionsvätska kan orsaka dåsighet, yrsel eller nedsatt tankeförmåga, särskilt under behandlingsinitiering och vid dosjustering. Denna effekt kan vara mer uttalad om det används tillsammans med alkohol eller centraldämpande medel (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Patienter bör varnas för att använda farliga maskiner, inklusive bilar, tills de är rimligt säkra på att buprenorfinbehandlingen inte har en negativ inverkan på deras förmåga att utföra sådana aktiviteter.

## 4.8 Biverkningar

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De oftast rapporterade biverkningarna under de pivotala kliniska prövningarna med buprenorfin-resoribletter var förstoppning och symtom som generellt förknippas med abstinenssymtom (t.ex. insomni, huvudvärk, illamående, hyperhidros och smärta). Vissa fall av krampanfall, kräkning, diarré och förhöjda leverfunktionsvärden bedömdes som allvarliga.

Biverkningsfrekvensen under de pivotala kliniska studierna med Subutex depotinjektionsvätska överensstämde med de biverkningar som rapporterats för buprenorfin-resoribletter, med undantag för reaktioner på injektionsstället (t.ex. erytem, induration, smärta och klåda).

### Tabell över biverkningar

Biverkningarna av buprenorfinbehandling presenteras i tabellen nedan. Tabellen bygger på biverkningar som rapporterats under kliniska studier och/eller uppföljning efter godkännande för försäljning.

Alla biverkningar presenteras enligt klassificering av organsystem och frekvens: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna anges i fallande ordning efter allvarlighetsgrad inom varje frekvensgrupp.

Frekvensen av biverkningar som rapporteras efter det att läkemedlet har släppts ut på marknaden kan inte fastställas, eftersom de kommer från spontana rapporter. Därför beskrivs frekvensen av dessa biverkningar som "ingen känd frekvens".

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Mycket sällsynta
<b>Infektioner och infestationer</b>		bronkit infektion influensa faryngit rinit	cellulit på injektionsstället* infektion på injektionsstället*	
<b>Blodet och lymfsystemet</b>		lymfadenopati		
<b>Immunsystemet</b>				anafylaktisk chock, angioödem (Quinckes ödem)
<b>Metabolism och nutrition</b>		aptitlöshet		
<b>Psykiska störningar</b>	insomni	upprördhet ångest depression fientlighet nervositet paranoia onormala tankar	hallucinationer	

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Mycket sällsynta
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	huvudvärk	letargi* sedering* vertigo yrsel hypertoni migrän parestesier somnolens synkope tremor		
<b>Ögon</b>		förändrat tårflöde mydriasis		
<b>Hjärtsjukdomar</b>		förlängt QT-intervall på EKG hjärtklappning		
<b>Vaskulära sjukdomar</b>		ortostatisk hypotoni vasodilatation		
<b>Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar</b>		rinnsnuva hosta dyspné gäspningar	andningsdepression	bronkospasm
<b>Magtarmkanalen</b>	illamående	förstoppning diarré muntorrhet dyspepsi gastrointestinal störning gasbildning tandbesvär kräkningar buksmärta		
<b>Lever och gallvägar</b>			levernekros hepatit	
<b>Sjukdomar i hud och subkutan vävnad</b>	hyperhidros	utslag		
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>		artralgi ryggsmärta skelettsmärta muskelspasmer myalgi nacksmärta		
<b>Sjukdomar i fortplantningssystem och bröst</b>		dysmenorré		
<b>Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe</b>	asteni abstinenssyndrom smärta	trötthet* erytem vid injektionsstället*	blåmärke vid injektionsstället*	

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Mycket sällsynta
		induration vid injektionsstället* smärta vid injektionsstället* klåda vid injektionsstället* bröstsmärta frossa sjukdomskänsla perifert ödem feber	svullnad vid injektionsstället*	
<b>Undersökningar</b>		förhöjda leverenzym*†		

\* Biverkningar observerade under pivotala kliniska studier med Subutex injektionsvätska, depotlösning  
† Termen ”förhöjda leverenzym” omfattar förhöjda värden av ALAT, ASAT, GGT, alkaliskt fosfatase och/eller bilirubin. Det förekom inga fall av allvarlig läkemedelsinducerad leverskada.

#### Beskrivning av utvalda biverkningar

Nedan följer en sammanfattning av övriga biverkningar av buprenorfinnehållande produkter som rapporterats efter godkännandet för försäljning och som bedöms vara allvarliga eller av annan anledning anmärkningsvärda:

Hos patienter med tydligt drogberoende kan den initiala administreringen av buprenorfin orsaka ett abstinenssyndrom som påminner om det abstinenssyndrom som beskrivs för naloxon, om det administreras innan de agonistiska effekterna av den senaste tidens opioidanvändning eller -missbruk har avklingat (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Abstinenssyndrom hos nyfödda har rapporterats hos nyfödda barn vars mödrar fått buprenorfin under graviditeten. Detta syndrom kan vara lindrigare och mindre utdraget än abstinenssyndrom orsakat av en fullständig  $\mu$ -opioidagonist. Syndromets natur kan variera beroende på moderns tidigare droganvändning (se avsnitt 4.6).

#### 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](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Risk för överdosering föreligger både hos patienter och hos personer som inte står på behandling men som kommer i kontakt med läkemedlet genom missbruk eller oavsiktlig exponering.

### Symtom

Andningsdepression med ursprung i det centrala nervsystemet är det främsta symtomet som kräver intervention vid överdosering eftersom det kan leda till andningsstopp och död (se avsnitt 4.4).

Preliminära symtom på akut överdosering kan också vara kraftig svettning, somnolens, mios, hypotoni, illamående, kräkningar och talsvårigheter.

### Behandling

Allmänt stödande åtgärder ska sättas in med noggrann övervakning av patientens andnings- och hjärtfunktion. Symtomatisk behandling av andningsdepression och rutinmässig intensivvård ska inledas. Öppna luftvägar och assisterad eller kontrollerad ventilation måste säkerställas. Patienten ska överföras till en vårdinrättning med fullständig återupplivningsutrustning.

Om kräkning förekommer måste försiktighet iaktas för att undvika aspiration av kräkningen.

Användning av en opioidantagonist (dvs. naloxon) rekommenderas, trots den blygsamma effekt detta kan ge vad gäller att häva andningssymtom orsakade av buprenorfin jämfört med dess effekter på fullständiga opioidagonister.

Om naloxon administreras ska buprenorfinets långa verkningstid och den förlängda frisättningen av Subutex beaktas vid beslut om behandlingstidens längd och vilken medicinsk övervakning som behövs för att häva effekterna av överdosering. Naloxon kan elimineras snabbare än buprenorfin, vilket kan leda till att tidigare kontrollerade symtom på buprenorfinöverdos kan återkomma. Kontinuerlig infusion kan därför vara nödvändig. Om en infusion inte är möjlig kan upprepad användning av naloxon krävas. Doser på upp till 2 mg naloxon kan administreras inledningsvis och upprepas var 2–3 minut tills ett tillfredsställande behandlingssvar har uppnåtts; en initialdos på 10 mg ska inte överskridas. Infusionshastigheten ska justeras efter patientens behandlingssvar. Läkaren ska överväga hur och i vilken omfattning buprenorfin, andra opioider och andra CNS-dämpande läkemedel kan bidra till patientens kliniska bild.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: övriga medel med verkan på nervsystemet, medel vid opioidberoende  
ATC-kod: N07BC01

### Verkningsmekanism

Buprenorfin är en partiell agonist vid  $\mu$ -opioidreceptorn och en antagonist vid kappa-opioid-receptorn. Dess aktivitet som opioidunderhållsbehandling tillskrivs de långsamma reversibla egenskaperna vid  $\mu$ -receptorerna som, över längre tid, kan minimera opioidbehovet hos en patient med opioidberoende.

## Farmakodynamisk effekt

### *Kardiell elektrofysiologi*

Seriella EKG togs efter en engångsdos och vid steady state för att utvärdera effekten av Subutex depotinjektionsvätska på QT-intervallet i fem kliniska studier, inklusive fas 3-studien. I en fas-3-studie hade sju försökspersoner en ökning från baseline-QTc på mer än 60 msec vid någon tidpunkt [2/203 försökspersoner (1,0 %) i 300/100 mg-gruppen och 5/201 försökspersoner (2,0 %) i 300/300 mg-gruppen] och en försöksperson i 300/300 mg-gruppen hade ett QTc på mer än 500 msec.

Dessa QTc-resultat var alla sporadiska och övergående och inga ledde till avvikande ventrikulär rytm. Granskning av EKG- och biverkningsdata gav inga bevis för buprenorfininducerad QT-förlängning, synkope, kramper, ventrikulär takykardi eller flimmer.

En farmakokinetisk/farmakodynamisk analys genomfördes av QT-data och plasmakoncentrationer av buprenorfin från över 11 900 EKG-observationer hos över 1 100 försökspersoner med opioidmissbruk. Försökspersonerna behandlades med doser av Subutex depotinjektionsvätska från 20 till 300 mg. En icke-positiv lutning uppskattades som tyder på att det inte finns någon koncentrationsberoende förlängning av QTc-intervallet.

### Klinisk effekt och säkerhet

Effekten och säkerheten för Subutex depotinjektionsvätska vid behandling av opioidberoende undersöktes i en pivotal 24 veckor lång randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie i fas 3 på patienter som sökte vård och hade ett måttligt till svårt opioidberoende. I denna studie randomiserades 504 patienter till en av följande dosregimer: 300 mg 1 gång/månad i 6 månader (300/300 mg; 201 försökspersoner), 300 mg 1 gång/månad i 2 månader följt av 100 mg 1 gång/månad i 4 månader (300/100 mg; 203 försökspersoner), eller subkutana volymmatchade placeboinjektioner 1 gång/månad i 6 månader (100 försökspersoner). Alla patienter fick psykosocialt stöd enligt en bestämd manual minst en gång i veckan. Före den första dosen inducerades och dosstabiliserades försökspersonerna på buprenorfin/naloxon sublingual film 8/2 till 24/6 mg per dag i minst 7 dagar. Efter randomiseringen tilläts inte några extra doser av sublingualt buprenorfin. Av de 504 randomiserade patienterna slutförde 64 % (129/201) av försökspersonerna i 300/300 mg-gruppen och 62 % (125/203) av försökspersonerna i 300/100 mg-gruppen studien, jämfört med 34 % (34/100) av försökspersonerna i placebogruppen. Effekt och säkerhet bedömdes vid besök varje vecka. Avhållsamhet bedömdes med hjälp av urinscreening för opioider i kombination med egenrapporter om användning av illegala opioider. Saknade urinprovsresultat och/eller självrapporter räknades som positiva för illegala opioider.

Studien uppfyllde det primära effektmåttet som var bättre resultat än placebo vad gällde procentandelen patienter som avhållit sig från användning av opioider, definierat som procentandelen negativa urinprover och negativa egenrapporter om användning av illegala opioider för varje patient från vecka 5 till vecka 24 (tabell 1). Andelen patienter med framgångsrik behandling (definierat som patienter med  $\geq 80$  % opioidfria veckor) var statistiskt signifikant större i båda grupperna som fick Subutex depotinjektionsvätska än i placebogruppen. Inga kliniskt signifikanta skillnader observerades mellan grupperna som fick aktivt läkemedel. Abstinens och begär dämpades under studieperioden.

**Tabell 1 Primärt effektmått och sekundärt huvudeffektmått avseende effekt i en pivotal, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas 3-studie på patienter med måttligt till svårt opioidberoende**

	<b>Subutex depotinjektionsvätska 300/100 mg (n = 194)</b>	<b>Subutex depotinjektionsvätska 300/300 mg (n = 196)</b>	<b>Placebo (n = 99)</b>
<b>Procentandel avhållsamhet (opioidfria veckor)</b>			
Medelvärde (SD)	42,7 % (38,50 %)	41,3 % (39,66 %)	5,0 % (16,98 %)
p-värde	< 0,0001	< 0,0001	-
<b>≥ 80 % avhållsamhet (opioidfria veckor) (responder)</b>			
Framgångsrik behandling*	28,4 %	29,1 %	2,0 %
p-värde	< 0,0001	< 0,0001	-

\* Framgångsrik behandling definierades som en försöksperson vars urinprover till  $\geq 80\%$  var negativa för opioider kombinerat med egenrapporter som var negativa för användning av illegala opioider mellan vecka 5 och vecka 24. En "respittid" tillämpades för vecka 1 till och med 4 för att patienterna skulle stabiliseras på behandlingen.

I denna 24-veckorsprövning ledde administrering av Subutex depotinjektionsvätska, i jämförelse med placebo, till förbättrad hälsostatus, ökad sysselsättning, minskat behov av sjukvårdsinsatser och ökad nöjdhet med läkemedelsbehandlingen (88 % jämfört med 46 % för placebo vecka 25).

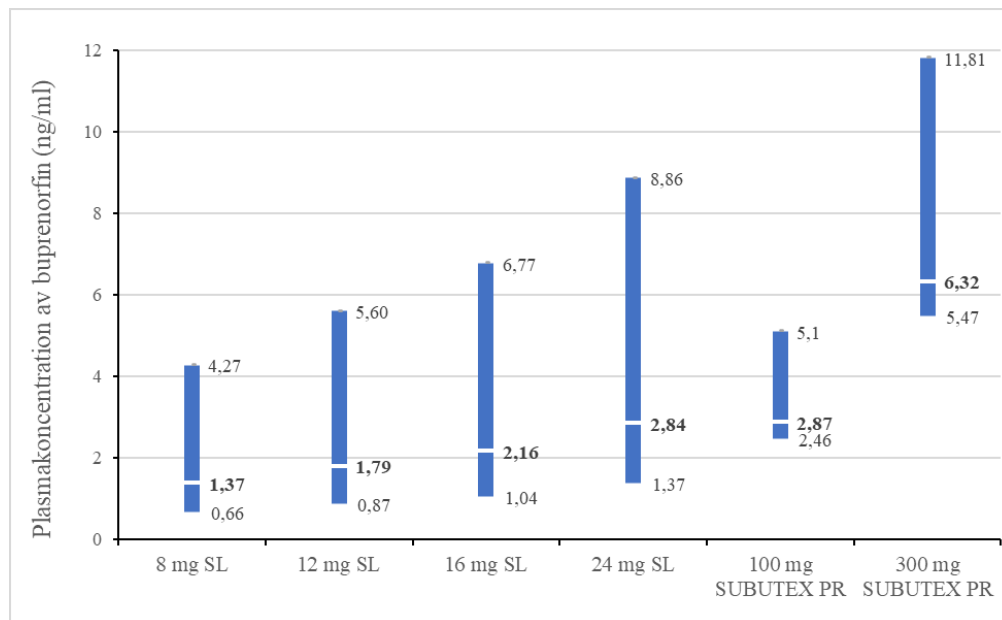
En öppen långtidsmulticenterstudie i fas 3 utfördes på patienter som sökte vård, i syfte att analysera långtidssäkerhet och -tolerabilitet för Subutex depotinjektionsvätska. Till studien rekryterades 669 patienter med måttligt till svårt opioidberoende: 412 de novo-deltagare (som inte tidigare behandlats med Subutex) och 257 rollover-deltagare från den tidigare studien (300/100 mg-gruppen: 112 deltagare; 300/300 mg-gruppen: 113 deltagare; placebogruppen: 32 deltagare). Alla deltagare fick minst en dos Subutex depotinjektionsvätska 300 mg följt av flexibla månadsdoser med 100 mg eller 300 mg i totalt 12 injektioner (de novo) eller 6 injektioner (rollover). 406 deltagare fullföljde studien. Ett fåtal deltagare (totalt 2,2 %) avbröt på grund av en biverkning. Fortsatta injektioner av Subutex depotinjektionsvätska i upp till 12 månader visade på bestående effekt. Retentionsfrekvensen efter 12 månader var 50,5 % för deltagare behandlade med Subutex depotinjektionsvätska i de randomiserade, dubbelblinda och öppna studierna sammantaget. 69,3 % av deltagarna använde inte opioider efter de 12 månadernas behandling.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Efter subkutan injektion av Subutex depotinjektionsvätska sågs ett initialt toppvärde för buprenorfin och median  $T_{max}$  inträffade 24 timmar efter injektionen. Efter det första initiala toppvärdet för buprenorfin sjönk koncentrationen av buprenorfin i plasma gradvis ner till en platta. Steady state nåddes efter 6 månader. Genomsnittliga koncentrationer av buprenorfin i plasma vid medelvärde ( $C_{avg}$ ), max-värde ( $C_{max}$ ) och dalvärde ( $C_{trough}$ ) vid steady state redovisas i Figur 1, i jämförelse med transmukosalt buprenorfin.

**Figur 2 Jämförelse av buprenorfinexponering i plasma vid steady state mellan transmukosalt buprenorfin och Subutex depotinjektionsvätska vid dalvärde ( $C_{\text{trough}}$ ), medelvärde ( $C_{\text{avg}}$ ) och max-värde ( $C_{\text{max}}$ )**



SL: sublinguallt, PR: depot

Varje stapel visar det geometriska medelvärdet för buprenorfin-koncentrationen: dalvärde (längst ner), medelvärde (vit markering) och max-värde (högst upp).

Vid steady state ligger de plasmakoncentrationer av buprenorfin som uppnås med underhållsdosen om 100 mg inom det intervall som erhöles med transmukosal behandling: den högsta koncentrationen kan vara lägre medan medel- och dalkoncentrationerna kan vara högre (se figur 1). Dessa koncentrationer måste beaktas när en patient som är stabil på långtidsbehandling med transmukosalt buprenorfin övergår till Subutex depotinjektionsvätska.

### Distribution

Buprenorfin är till cirka 96 % proteinbundet, främst till alfa- och betaglobulin.

### Metabolism

Buprenorfin metaboliseras till sin huvudsakliga metabolit, norbuprenorfin, främst av CYP3A4 och i mindre utsträckning av CYP2C8. Norbuprenorfin kan genomgå ytterligare glukuronidering. Norbuprenorfin har visat sig binda till opioidreceptorer *in vitro*, men det har inte studerats kliniskt för opioidliknande aktivitet.

Subkutan administrering av buprenorfin leder till signifikant lägre plasmakoncentrationer av norbuprenorfinmetaboliten jämfört med administrering av sublinguallt buprenorfin, på grund av undvikande av första-passagemetabolism. Detta framgår av en lägre AUC-kvot mellan norbuprenorfin och buprenorfin (0,20 till 0,40) efter subkutan administrering jämfört med sublingual administrering (0,70 till 2,11).



## Eliminering

Skenbar terminal halveringstid i plasma för buprenorfin efter subkutan administrering av Subutex depotinjektionsvätska låg på mellan 43 och 60 dagar på grund av den långsamma frisättningen av buprenorfin från den subkutana depån.

En massbalansstudie av buprenorfin givet som intravenös infusion till människa visade fullständig recovery av radiomärkning i urin (30 %) och feces (69 %) som insamlats till och med 11 dagar efter dosering. Nästan hela dosen kunde redovisas när det gäller buprenorfin, norbuprenorfin och två oidentifierade buprenorfinmetaboliter. I urin var det mesta av buprenorfinet och norbuprenorfinet konjugerat (buprenorfin: 1 % fritt och 8,4 % konjugerat; norbuprenorfin: 2,7 % fritt och 8,8 % konjugerat). I feces var nästan allt buprenorfin och norbuprenorfin fritt (buprenorfin: 33 % fritt och 4,8 % konjugerat; norbuprenorfin: 21 % fritt och 2,1 % konjugerat).

En studie där man undersökte buprenorfinexponeringen 22 till 38 månader efter den sista injektionen med Subutex depotinjektionsvätska visade att buprenorfin skulle kunna påvisas i plasma och urin under den tidsperioden. Påvisade värden av buprenorfin i plasma låg under de nivåer som man vet kontrollerar sjukdomssymtom. Koncentrationerna i urin varierade mer än i plasma och låg generellt högre, beroende på vilket test som användes. Därför förväntas det att patienter kommer att vara positiva under längre tid i urin än i plasma.

## Särskilda populationer

Baserat på populationsfarmakokinetiska analyser har varken ålder, kön eller etnicitet någon kliniskt betydelsefull effekt på farmakokinetiken för Subutex.

### *Nedsatt leverfunktion*

Effekten av nedsatt leverfunktion på farmakokinetiken hos Subutex depotinjektionsvätska har inte studerats.

Buprenorfin är inte föremål för första-passagemetabolism efter subkutan administrering av Subutex.

I en klinisk studie bestämdes exponering för buprenorfin efter administrering av buprenorfin/naloxon 2,0 mg/0,5 mg sublinguala resoribletter till friska individer och till individer med varierande grad av nedsatt leverfunktion. Individer med lindrig leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh klass A) hade inte någon kliniskt relevant påverkan på exponeringen för buprenorfin. Individer med måttlig leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh klass B) hade 1,5–2-faldig ökning och individer med svår leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh klass C) hade 3,5–4-faldig ökning av plasmaexponeringen för buprenorfin.

Subutex depotinjektionsvätska kan användas till patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion. Eftersom buprenorfinnivåerna inte kan sänkas snabbt ska försiktighet iakttas vid behandling av patienter med befintlig måttligt nedsatt leverfunktion. Subutex depotinjektionsvätska får inte ges till patienter med befintlig svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2 och avsnitt 4.3). Patienter som utvecklar måttligt till svårt nedsatt leverfunktion under behandling med Subutex ska övervakas avseende tecken och symtom på toxicitet eller överdos som orsakats av de ökade buprenorfinnivåerna (se avsnitt 4.4).

### *Nedsatt njurfunktion*

Kliniska studier av Subutex depotinjektionsvätska omfattade inte personer med svårt nedsatt njurfunktion. Den renala elimineringen spelar en relativt liten roll ( $\approx 30\%$ ) i totalclearance av buprenorfin och metaboliter. Därför krävs ingen dosändring på grund av njurfunktionen. Metaboliter av buprenorfin ackumuleras hos patienter med njursvikt. Försiktighet rekommenderas hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion ( $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ ).

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gängse studier avseende gentoxicitet och reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa vid kliniskt relevanta doser.

I en studie av embryofetal utveckling hos råttor resulterade Subutex depotinjektionsvätska i ökade postimplantationsförluster samt minskad genomsnittlig fostervikt vid 38 gånger maximal human buprenorfinexponering (AUC). Liknande effekter sågs med enbart administreringssystem, vilket tyder på att effekterna kan tillskrivas vehikeln N-metyl-2-pyrrolidon (NMP). Vid samma dos observerades ökad incidens missbildningar av kraniet och visceral missbildningar med både Subutex depotinjektionsvätska och motsvarande nivåer av administreringssystemet. Inga effekter sågs vid 15 gånger maximal human buprenorfinexponering (AUC) och cirka 144 gånger maximal human NMP-exponering ( $C_{\text{max}}$ ).

I en studie av embryofetal utveckling hos kanin resulterade administrering av en subkutan engångsinjektion med Subutex depotinjektionsvätska i skelettmissbildningar och -förändringar vid 7 gånger maximal human buprenorfinexponering (AUC). Man fann också postimplantationsförluster, yttre missbildningar och visceral och skeletala missbildningar vid 15 gånger maximal human buprenorfinexponering (AUC). Liknande effekter sågs med enbart administreringssystemet, vilket tyder på att effekterna kan tillskrivas vehikeln (NMP). Inga effekter observerades vid 2 gånger maximal human buprenorfinexponering och cirka 35 gånger maximal human NMP-exponering ( $C_{\text{max}}$ ).

I en embryofetal studie på kaniner noterades foster med lägre genomsnittlig kroppsvikt, yttre missbildningar av fingrar och tår och visceral variationer av gallblåsan, vid exponeringar som var 89 gånger högre än maximal human NMP-exponering (AUC) efter dagliga subkutana NMP-injektioner. Inga biverkningar på någon av fostrets eller moderns parametrar noterades vid exponeringar som var 15 gånger högre än maximal human NMP-exponering (AUC).

I en fertilitetsstudie på råttor observerades onormal fosterutveckling och embryodöd hos honråttor  $\geq 600 \text{ mg/kg}$  buprenorfin. Hos hanråttor minskade fertilitet och reproduktionsindex, vilket bekräftades av onormala spermaparametrar. Vid  $300 \text{ mg/kg}$  buprenorfin, som är 15 gånger högre än maximal human exponering (AUC) för buprenorfin, observerades ingen effekt på fertilitet och reproduktionsparametrar.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

- Polyglaktin (50:50)
- N-metylpyrrolidon (Ph.Eur.)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Då blandbarhetsstudier saknas skall detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

### 6.3 Hållbarhet

100 mg: 21 månader  
300 mg: 2 år

När läkemedlet tagits ut ur kylskåpet kan det förvaras i originalförpackningen i rumstemperatur (under 25 °C) i högst 7 dagar före användning.

Subutex depotinjektionsvätska måste kastas om det har legat i rumstemperatur i mer än 7 dagar.

### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).  
Får ej frysas.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter att det tagits ut ur kylskåpet finns i avsnitt 6.3.

### 6.5 Förpackningstyp och innehåll

#### Subutex 100 mg injektionsvätska, depotlösning

1 ml förfylld spruta av cyklisk olefin-kopolymer med nålskydd och kolvstopp av brombutylgummi samt kolvstång av polypropylen.

Varje förfylld spruta levereras i en laminerad påse av aluminiumfolie med en syreabsorbent. Påsen är förpackad i en kartong, som även innehåller en ihålig säkerhetskanyl (19 G 16 mm).

#### Subutex 300 mg injektionsvätska, depotlösning

2,25 ml förfylld spruta av cyklisk olefin-kopolymer med nålskydd och kolvstopp av brombutylgummi samt kolvstång av polypropylen.

Varje förfylld spruta levereras i en laminerad påse av aluminiumfolie med en syreabsorbent. Påsen är förpackad i en kartong, som även innehåller en ihålig säkerhetskanyl (19 G 16 mm).

### 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Sätt fast nålskyddet efter administreringen genom att pressa det mot en hård yta, t.ex. ett bord.  
Kasta alla komponenter från de förfyllda sprutorna i en säker behållare för vassa föremål.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## 7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Indivior Europe Limited  
27 Windsor Place  
D02 DK44 Dublin 2  
Irland

## 8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

100 mg injektionsvätska, depotlösning: 36602  
300 mg injektionsvätska, depotlösning: 36603

**9. DATUM FÖR DET FÖRSTA GODKÄNNANDET**

10 juli 2020

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

29/06/2023