

1. LEGEMIDLETS NAVN

Subutex 100 mg depotinjeksjonsvæske, oppløsning

Subutex 300 mg depotinjeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Subutex 100 mg depotinjeksjonsvæske, oppløsning

Hver ferdigfylte sprøyte med 0,5 ml depotinjeksjonsvæske, oppløsning inneholder 100 mg buprenorfin.

Subutex 300 mg depotinjeksjonsvæske, oppløsning

Hver ferdigfylte sprøyte med 1,5 ml depotinjeksjonsvæske, oppløsning inneholder 300 mg buprenorfin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Depotinjeksjonsvæske, oppløsning.

Klar, fargeløs til gul til brun, viskøs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Subutex depotinjeksjonsvæske er indisert til substitusjonsbehandling ved opioidavhengighet, i sammenheng med medisinsk, psykologisk og sosial behandling hos voksne over 18 år, som har samtykket til behandling av sin opioidavhengighet.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Subutex depotinjeksjonsvæske skal kun administreres av helsepersonell.

Dosering

Pasienter skal først gjennomgå induksjon og stabilisering ved oppstart med et buprenorfinholdig legemiddel, som gir tilsvarende 8 til 24 mg/dag av transmukosalt buprenorfin i minst 7 dager. Dosering og induksjon med buprenorfinholdige legemidler skal baseres på instruksjonene i de respektive preparatomtaler.

Det anbefalte doseringsregimet, etter induksjon med et buprenorfinholdig legemiddel, er to innledende månedlige doser på 300 mg buprenorfin etterfulgt av 100 mg buprenorfin én gang i måneden. En månedlig vedlikeholdsdose på 300 mg buprenorfin kan vurderes hos pasienter som tolererer 100 mg buprenorfin én gang månedlig, men som ikke viser tilfredsstillende klinisk respons, basert på selvrapportert bruk av ulovlige opioider eller urinprøver med positivt resultat for bruk av ulovlige opioider.

Tatt i betraktning den lange halveringstiden bør Subutex depotinjeksjonsvæske administreres én gang i måneden med minst 26 dager mellom injeksjonene. Den maksimale dosen er 300 mg i måneden.

Overføring for pasienter som er stabilisert på langtidsbehandling med transmukosalt buprenorfin

Pasienter som er stabilisert på langtidsbehandling med transmukosalt buprenorfin (8-24 mg/dag), og der deres sykdomssymptomer er under kontroll, kan overføres direkte til Subutex depotinjeksjonsvæske (for sammenligning av plasmakonsentrasjoner ved steady-state mellom transmukosalt buprenorfin og buprenorfin som depot, se figur 1 i pkt. 5.2).

Tillegg av buprenorfin ved initiering av behandling

Pasienter behøver generelt ikke noen ekstra dose med buprenorfin ved initiering av behandling med Subutex depotinjeksjonsvæske. Hvis det likevel er nødvendig, kan ekstra doser av transmukosalt buprenorfin på maksimalt 8 mg/dag forskrives over en kort tidsperiode.

Glemte doser

En pasient som går glipp av en dose, må få neste dose så snart som mulig. Sporadiske, uunngåelige doseringsforsinkelser på inntil 2 uker forventes ikke å ha noen klinisk signifikant innvirkning på den terapeutiske effekten.

Seponering av behandling

Da opioidavhengighet er en kronisk tilstand, bør behovet for fortsatt legemiddelassistert behandling vurderes regelmessig med hensyn til pasientens kliniske status. Det er ingen anbefalt maksimal varighet for vedlikeholdsbehandling.

Dersom behandling med Subutex depotinjeksjonsvæske seponeres, må det tas hensyn til legemidlets depotegenskaper (se pkt. 5.2), og pasienten bør overvåkes i flere måneder for tegn og symptomer på abstinens og gis relevant behandling (se pkt. 5.2). Når likevekt (steady-state) har blitt oppnådd, kan pasienter som slutter med Subutex depotinjeksjonsvæske fortsatt ha detekterbare plasma- og urinnivåer av buprenorfin i tolv måneder eller lengre.

Spesielle populasjoner

Eldre

Sikkerhet og effekt av buprenorfin hos pasienter som er eldre enn 65 år, har ikke blitt fastslått. På grunn av mulig nedsatt lever-, nyre- eller hjertefunksjon, samtidige sykdommer eller bruk av andre legemidler hos eldre pasienter, skal beslutning om forskrivning av Subutex depotinjeksjonsvæske overveies nøye hos individer som er 65 år eller eldre. Disse pasientene skal overvåkes for tegn og symptomer på toksisitet eller overdosering.

Nedsatt leverfunksjon

Plasmakonsentrasjonene er høyere hos personer med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon sammenliknet med hos friske personer (se pkt. 5.2). Subutex depotinjeksjonsvæske bør brukes med forsiktighet hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2). Pasientene bør overvåkes for tegn og symptomer på toksisitet eller overdosering forårsaket av økte nivåer av buprenorfin (se pkt. 4.4). Subutex depotinjeksjonsvæske er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3).

Nedsatt nyrefunksjon

Endring av buprenorfindosen er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Forsiktighet bør utvises ved administrasjon til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/minutt) (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Subutex depotinjeksjonsvæske har ikke blitt fastslått hos barn og ungdom under 18 år. Subutex depotinjeksjonsvæske skal ikke brukes hos barn og ungdom under 18 år.

Administrasjonsmåte

Kun til abdominal subkutan administrasjon. Subutex depotinjeksjonsvæske må ikke administreres intravenøst, intramuskulært eller intradermalt (se pkt. 4.4).

Subutex depotinjeksjonsvæske skal kun administreres av helsepersonell ved subkutan injeksjon i abdominalregionen. Injeksjonene skal kun administreres ved bruk av sprøyten og den hule sikkerhetskanylen som er vedlagt i pakningen. For å unngå irritasjon, varier injeksjonsstedet og bruk alle fire kvadranter av abdomen, gitt at det foreligger nok subkutan vev.

Subutex depotinjeksjonsvæske skal tas ut av kjøleskapet minst 15 minutter før det skal injiseres for at det skal nå romtemperatur. Folieposen skal ikke åpnes før pasienten har kommet for å få injeksjonen sin.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Alvorlig respiratorisk insuffisiens
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon
- Akutt alkoholforgiftning eller *delirium tremens*
- Samtidig bruk av opioidantagonister (naltrekson, nalmefen) for behandling av alkohol- eller opioidavhengighet

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Risiko for alvorlig skade eller dødsfall ved feil administrasjonsmåte

Subutex depotinjeksjonsvæske skal ikke administreres intravenøst, intramuskulært eller intradermalt. Intravenøs injeksjon innebærer en signifikant risiko for alvorlig skade eller dødsfall da Subutex depotinjeksjonsvæske danner en fast masse i kontakt med kroppsvæsker. Okklusjoner, lokal vevsskade og tromboembolihendelser, inkludert livstruende lungeemboli, kan oppstå ved intravenøs administrasjon.

Utsiktet intramusulær eller intradermal administrasjon kan gi økt sannsynlighet for alvorlige reaksjoner på injeksjonsstedet. Etter markedsføring er det rapportert om enkelte tilfeller med reaksjoner på injeksjonsstedet som omfatter abscess, ulcerasjon og nekrose. Noen tilfeller krevde kirurgisk fjerning av depotet, debridement, administrering av antibiotika og seponering av Subutex depotinjeksjonsvæske. Alvorlige reaksjoner på injeksjonsstedet må vurderes og behandles hensiktsmessig. Studer injeksjonsteknikker nøye (se informasjon for helsepersonell i pakningsvedlegget).

Feilbruk og misbruk

Buprenorfin kan feilbrukes eller misbrukes, slik andre lovlige eller ulovlige opioider kan. Noen risikoer ved feilbruk og misbruk inkluderer overdose, blodsmitte av virale eller lokaliserte infeksjoner, respirasjonshemming og leverskade. Misbruk av buprenorfin av andre enn den pasienten legemidlet er foreskrevet til, utgjør en tilleggsrisiko for at nye individer blir avhengige av buprenorfin som det primære

legemidlet for sitt misbruk. Dette kan skje dersom legemidlet distribueres til ulovlig bruk, eller hvis legemidlet ikke sikres mot tyveri.

Det er risiko for at underdosering med buprenorfin kan føre til selvmedisinering av ukontrollerte abstinenssymptomer med opioider, alkohol eller andre sedativa/hypnotika, som for eksempel benzodiazepiner.

Subutex depotinjeksjonsvæske injiseres som en oppløsning, og etter administrasjon danner polyglaktinpolymeren et depot som inneholder buprenorfin. Etter at depotet er dannet, frigjøres buprenorfin ved diffusjon fra og bionedbrytning av, depotet. Kontinuerlig klinisk overvåkning av injeksjonsstedet skal foretas under behandlingen for å sjekke at injeksjonsstedet ikke har blitt manipulert, og at det ikke er gjort forsøk på å ta ut depotet. En liten mengde Subutex depotinjeksjonsvæske vil også bli værende i kanylen og den ferdigfylte sprøyten etter administrasjon, og må kastes på en egnet måte.

Smertebehandling

Mens pasienten behandles med Subutex depotinjeksjonsvæske, kan det oppstå situasjoner hvor pasienten trenger akutt smertebehandling eller anestesi (inkludert regional-/lokanestesi). Pasienter som får Subutex depotinjeksjonsvæske, skal behandles med ikke-opioide analgetika hvis mulig. Pasienter som trenger behandling med opioidanalgetika til smertelindring, kan behandles med høyaffinitets rene opioidagonister under tilsyn av helsepersonell, med særlig oppmerksomhet på respirasjonsfunksjon. Det kan være behov for høyere doser for å oppnå analgetisk effekt. Det er derfor større fare for toksisitet etter administrasjon av opioider. Opioidbehandlingen skal gis av personer som har fått spesifikk opplæring i bruk av anestesi og håndtering av respirasjonseffektene av potente opioider, spesielt etablering og opprettholdelse av frie luftveier og assistert/kontrollert respirasjon.

Fortell pasienten at det er viktig å informere familie og nære venner om at behandlende helsepersonell eller personell på akutmottaket i en nødsituasjon må informeres om at pasienten er fysisk avhengig av opioider og behandles med Subutex depotinjeksjonsvæske.

Det skal også tas hensyn til retningslinjene ovenfor hos pasienter som har sluttet med Subutex depotinjeksjonsvæske de siste 6 månedene.

Søvnrelaterte pusteforstyrrelser

Opioider kan forårsake søvnrelaterte pusteforstyrrelser, inkludert sentral søvnapné (CSA) og søvnrelatert hypoksemi. Bruk av opioider øker risikoen for CSA på en doseavhengig måte. Hos pasienter med CSA skal reduksjon av opioiddosen vurderes.

Respirasjonshemming

Dødsfall på grunn av respirasjonshemming er rapportert, særlig når buprenorfin ble brukt sammen med benzodiazepiner (se pkt. 4.5), eller når buprenorfin ikke ble brukt i henhold til produktinformasjonen. Dødsfall er også rapportert i forbindelse med samtidig administrasjon av buprenorfin og andre legemidler som hemmer sentralnervesystemet, som alkohol, gabapentinoider (som pregabalin og gabapentin) og andre opioider. Pasienter må advares om de mulige farene ved selvadministrering av benzodiazepiner eller andre respirasjonsdempende legemidler under behandling med Subutex depotinjeksjonsvæske. Dersom buprenorfin tas av et barn eller brukes av individer som ikke er avhengige av opioider og ikke tolererer effektene av opioider, kan det føre til alvorlig, mulig fatal, respirasjonshemming.

Subutex depotinjeksjonsvæske bør brukes med forsiktighet til pasienter med nedsatt respirasjonsfunksjon (f.eks. kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS), astma, *cor pulmonale*, nedsatt lungekapasitet, hypoksi, hyperkapni, eksisterende respirasjonshemming eller kyfoskoliose).

Risiko ved samtidig administrering av sedativa som for eksempel benzodiazepiner eller lignende legemidler

Samtidig administrering av Subutex depotinjeksjonsvæske og sedativa som benzodiazepiner eller lignende legemidler kan føre til sedering, respirasjonshemming, koma og død. På grunn av disse risikofaktorene bør samtidig forskrivning av disse sedativene være forbeholdt pasienter der andre behandlingsalternativer ikke er mulig. Dersom det likevel er nødvendig å administrere Subutex depotinjeksjonsvæske samtidig med sedativer, bør laveste effektive dose av benzodiazepiner og legemidler som hemmer sentralnervesystemet og kortest mulig behandlingstid benyttes. Pasientene skal overvåkes nøye for tegn og symptomer på respirasjonshemming og sedasjon. Gjør derfor pasienter og eventuelle omsorgspersoner oppmerksomme på disse symptomene (se pkt. 4.5).

CNS-hemming

Buprenorfin kan gi døsighet, særlig i kombinasjon med alkohol eller andre legemidler som hemmer sentralnervesystemet (som benzodiazepiner, beroligende midler, sedative midler eller hypnotika) (se pkt. 4.5 og 4.7). Alkoholholdige drikker eller legemidler som inneholder alkohol skal ikke inntas under behandling med Subutex depotinjeksjonsvæske. Samtidig administrering av legemidler som hemmer sentralnervesystemet, andre opioider (analgetika og antitussiva), enkelte antidepressiva, sederende H₁-reseptorantagonister, barbiturater, anxiolytika, nevroleptika, klonidin og lignende substanser krever medisinsk overvåkning.

Serotonergt syndrom

Samtidig administrering av Subutex depotinjeksjonsvæske og andre serotonerge legemidler slik som MAO-hemmere, selektive serotoninreopptakshemmere (SSRIer), serotonin- og noradrenalinreopptakshemmere (SNRIer) eller trisykliske antidepressiva kan resultere i serotonergt syndrom, en potensielt livstruende tilstand (se pkt. 4.5).

Dersom samtidig behandling med andre serotonerge legemidler er klinisk nødvendig, er nøye observasjon av pasienten anbefalt, spesielt ved behandlingsstart og ved doseøkninger.

Symptomer på serotonergt syndrom kan være endret mental status, overaktivitet i det autonome nervesystemet, nevromuskulær overaktivitet og/eller gastrointestinale symptomer.

Hvis serotonergt syndrom mistenkes, bør dosereduksjon eller seponering av behandlingen vurderes, avhengig av symptomenes alvorlighetsgrad.

Avhengighet (tegn og symptomer på abstinens)

Buprenorfin er en partiell μ -opioidreseptoragonist, og gjentatt administrering gir opioidavhengighet. Studier på dyr og klinisk erfaring har vist at buprenorfin kan gi avhengighet, men i mindre grad enn en full agonist (f.eks. morfin). Rask seponering av behandling eller dosereduksjon kan føre til abstinenssyndrom, vanligvis mildere enn sett med fulle agonister. På grunn av den lange halveringstiden til Subutex depotinjeksjonsvæske (43 til 60 dager) forventes det at eventuelle tegn og symptomer på abstinens vil oppstå med en forsinkelse. I måneden etter seponering av Subutex depotinjeksjonsvæske ble det ikke observert tegn og symptomer på abstinens.

Etter seponering av behandling med Subutex depotinjeksjonsvæske , bør pasienten overvåkes i flere måneder for tegn og symptomer på abstinens, og gis nødvendig behandling.

Utløsning av opioidabstinenssyndrom

Når behandling med Subutex depotinjeksjonsvæske settes i gang, er det viktig å være oppmerksom på at buprenorfin er en partiell agonist. Buprenorfinholdige legemidler kan utløse abstinenssymptomer hos opioidavhengige pasienter dersom de administreres før agonisteffekten fra nylig opioidbruk eller misbruk har avtatt. Sjekk at pasientene har blitt indusert på et buprenorfinholdig legemiddel før subkutan injeksjon av Subutex depotinjeksjonsvæske . For å unngå å utløse abstinens skal induksjon gis når det foreligger tegn og symptomer på mild til moderat abstinens (se pkt. 4.2).

Hepatitt og leverpåvirkning

Ingen tilfeller av alvorlig eller akutt leverskade som kan indikere alvorlig legemiddelindusert hepatotoksisitet ble observert i pivotale kliniske studier av Subutex depotinjeksjonsvæske. Selv om det var sporadiske økninger i ALT og AST og isolerte tilfeller av økt bilirubin, hadde de fleste av disse tilfellene sameksisterende faktorer for leverenzymøkninger som hepatitt C, kronisk alkoholbruk eller tidligere alkoholisk hepatitt/pankreatitt, eller forhøyede LFT-er ved screening og/eller ved baseline. Tilfeller av akutt leverskade er rapportert hos opioidavhengige pasienter både ved kliniske forsøk og i bivirkningsrapportering etter markedsføring etter sublingval administrering av buprenorfin. Disse hendelsene varierer fra forbigående asymptomatiske levertransaminaseøkninger til enkelttilfeller av cytolytisk hepatitt, leversvikt, levernekrose, hepatorenalt syndrom, leverencefalopati og dødsfall. I mange tilfeller kan allerede eksisterende leverenzymforstyrrelser, genetisk sykdom, virusinfeksjon med hepatitt B eller C, alkoholmisbruk, anoreksi, samtidig bruk av andre potensielt hepatotoksiske legemidler og pågående injeksjonsbruk av rusmidler være en forårsakende eller medvirkende årsak. Disse underliggende faktorene må vurderes før Subutex depotinjeksjonsvæske forskrives og under behandling. Ved mistanke om leverpåvirkning er videre biologisk og etiologisk vurdering nødvendig. Avhengig av funnene kan legemidlet seponeres forsiktig slik at abstinenssymptomer unngås og for å forhindre at ulovlig rusmiddelbruk gjenopptas. Dersom behandlingen fortsettes, skal leverfunksjonen overvåkes nøye.

Baseline leverfunksjonstester og dokumentasjon av viral hepatittstatus anbefales før oppstart av behandlingen. Alle pasienter bør få utført leverfunksjonstester regelmessig.

Nedsatt leverfunksjon

Effekten av nedsatt leverfunksjon på farmakokinetikken til Subutex depotinjeksjonsvæske har ikke blitt undersøkt. Effekten av nedsatt leverfunksjon på farmakokinetikken til sublingval buprenorfin har blitt undersøkt i en klinisk studie. Da buprenorfin i stor grad metaboliseres i leveren, ble det sett forhøyet plasmanivå av buprenorfin ved moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon sammenlignet med hos friske forsøkspersoner (se pkt. 5.2). Subutex depotinjeksjonsvæske bør brukes med forsiktighet ved behandling av pasienter med underliggende moderat nedsatt leverfunksjon da plasmanivået av buprenorfin ikke kan reduseres raskt. Subutex depotinjeksjonsvæske er kontraindisert hos pasienter med underliggende alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3). Pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon eller som utvikler moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon under behandling med Subutex depotinjeksjonsvæske, skal overvåkes i flere måneder for tegn og symptomer på toksisitet eller overdosering forårsaket av økt buprenorfinnivå. Leverfunksjonen skal overvåkes regelmessig under behandlingen (se pkt. 4.2 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Renal eliminasjon bidrar i relativt liten grad (ca. 30 %) til totalclearance av buprenorfin og dets metabolitter. Det er derfor ikke nødvendig med dosejustering basert på nyrefunksjon. Buprenorfinmetabolitter akkumuleres hos pasienter med nyresvikt. Det bør utvises forsiktighet ved dosering hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/minutt) (se pkt. 4.2 og 5.2).

Kliniske studier med Subutex depotinjeksjonsvæske inkluderte ikke pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Kardial elektrofysiologi

Legemidler som inneholder buprenorfin har vist seg å spille en rolle ved forlenget QTc-intervall. QTc-funn fra pivotale kliniske studier av Subutex depotinjeksjonsvæske ga ingen bevis for buprenorfinindusert QT-forlengelse (se pkt. 5.1 Kardial elektrofysiologi).

Nøye overvåkning kan være nødvendig i følgende tilfeller:

- pasienter med bekreftet eller mistenkt EKG-avvik (forlenget QT-intervall ved EKG) eller en elektrolyttforstyrrelse, spesielt kaliummangel (hypokalemi);
- en klinisk signifikant redusert hjerterytme (bradykardi) og
- behandling med visse legemidler for arytmi (klasse I- og III-antiarytmika).

Generelle forsiktighetsregler ved bruk av opioider

Opioider kan gi ortostatisk hypotensjon hos pasienter som behandles poliklinisk.

Opioider kan øke trykket i cerebrospinalvæsken, noe som kan føre til krampeanfall. Opioider skal derfor brukes med forsiktighet hos pasienter med anamnese med hodeskader, intrakranielle skader, andre situasjoner der cerebrospinalt trykk kan være økt, eller ved krampeanfall.

Opioider skal brukes med forsiktighet hos pasienter med hypotensjon, prostatahypertrofi eller uretral stenose.

Opioidindusert miose, endringer i bevisstheten eller endringer i smertefølelsen som et symptom på sykdom, kan forstyrre pasientevalueringen eller vanskeliggjøre diagnostisering eller maskere det kliniske forløpet av samtidig sykdom.

Opioider skal brukes med forsiktighet hos pasienter med myksødem, hypotyreose eller binyrebarksvikt (f.eks. Addisons sykdom).

Det er vist at opioider øker trykket i gallegangen og bør brukes med forsiktighet hos pasienter med dysfunksjon i gallegangen.

Opioider skal brukes med forsiktighet hos eldre eller svekkede pasienter.

Selvmedisjonsforsøk med opioider, hovedsakelig i kombinasjon med trisykliske antidepressiva, alkohol og andre legemidler med CNS-effekt, er en del av det kliniske bildet ved stoffavhengighet. Individuell evaluering og behandlingsplanlegging, som kan omfatte innleggelse, bør overveies hos pasienter som til tross for at de får egnet behandling, utviser ukontrollert bruk av ulovlige midler og vedvarende risikoadferd.

Urinprøver bør tas regelmessig for å avdekke stoffbruk.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført med Subutex depotinjeksjonsvæske.

Det skal utvises forsiktighet ved bruk av Subutex depotinjeksjonsvæske sammen med:

Alkoholholdige drikker eller legemidler som inneholder alkohol

Subutex depotinjeksjonsvæske skal ikke tas sammen med alkoholholdige drikker eller legemidler som inneholder alkohol. Alkohol øker den sedative effekten av buprenorfin og gir økt risiko for respirasjonshemming, dyp sedering, koma og død (se pkt. 4.7).

Sedativer som for eksempel benzodiazepiner eller lignende legemidler

Samtidig bruk av opioider og sedativer som benzodiazepiner eller lignende legemidler, øker risikoen for sedasjon, respirasjonshemming, koma og dødsfall på grunn av en additiv CNS-hemmende effekt. Dose og varighet ved samtidig bruk bør begrenses (se pkt. 4.4).

Gabapentinoider

Denne kombinasjonen kan føre til død på grunn av respirasjonshemming. Doseringen må derfor overvåkes nøye, og denne kombinasjonen må unngås i tilfeller hvor det er fare for feilbruk. Pasienter må advares mot å bruke gabapentinoider (f.eks. pregabalin og gabapentin) samtidig med dette legemidlet og kun som forskrevet av lege (se pkt. 4.4).

Andre legemidler med hemmende effekt på sentralnervesystemet, andre opioidderivater (f.eks. metadon, analgetika og antitussiva), visse antidepressiva, sederende H₁-reseptorantagonister, barbiturater, anxiolytika utover benzodiazepiner, nevroleptika, klonidin og lignende substanser: Disse kombinasjonene øker den sentralnervøse hemmingen. Redusert våkenhet kan gjøre bilkjøring og bruk av maskiner risikofylt.

Opioidanalgetika

Adekvat analgesi kan være vanskelig å oppnå når det administreres en ren opioidagonist til pasienter som får buprenorfin. Fare for overdosering foreligger også med en ren agonist, særlig når man prøver å overgå buprenorfins partielle agonisteffekt, eller når plasmanivåene av buprenorfin reduseres (se pkt. 4.4 “Smertebehandling”).

Naltrekson og nalmefen

Naltrekson og nalmefen er opioidantagonister som kan blokkere de farmakologiske effektene av buprenorfin. Hos opioidavhengige pasienter som får behandling med buprenorfin, kan antagonistene naltrekson og namalfen gi symptomer på plutselig innsettende, langvarig og kraftig opioidabstinens. Hos pasienter som får naltrekson eller namalfen, kan den tilsiktede terapeutiske effekten av buprenorfin bli blokkert av naltrekson eller namalfen.

Serotonerge legemidler

Serotonerge legemidler slik som MAO-hemmere, selektive serotoninreopptakshemmere (SSRIer), serotonin- og noradrenalinreopptakshemmere (SNRIer) eller trisykliske antidepressiva, på grunn av økt risiko for serotonergt syndrom, en potensielt livstruende tilstand (se pkt. 4.4).

Monoaminoksidasehemmere (MAO-hemmere)

Samtidig bruk av monoaminoksidasehemmere (MAO-hemmere) kan forsterke effekten av opioider, basert på erfaring med morfin.

CYP3A4-hemmere

Effekter på buprenorfineksponering hos pasienter som får samtidig behandling med CYP3A4-hemmere og Subutex depotinjeksjonsvæske har ikke blitt studert og kan være avhengig av administrasjonsvei. En interaksjonsstudie av sublingvalt buprenorfin med ketokonazol (en potent hemmer av CYP3A4) resulterte i økt $C_{\max}$ og AUC for buprenorfin (henholdsvis ca. 50 % og 70 %), og i mindre grad for metabolitten norbuprenorfin. Injeksjonen med buprenorfin gjennomgår ikke førstepassasje-metabolisme, og CYP3A4-hemmere (f.eks. proteasehemmere som ritonavir, nelfinavir eller indinavir; antimykotika i azolgruppen som ketokonazol, flukonazol og itraconazol; makrolidantibiotika eller grapefruktjuice) forventes derfor å ha en mindre effekt på buprenorfins metabolisme når de administreres samtidig med Subutex depotinjeksjonsvæske, enn når de administreres samtidig med sublingvalt buprenorfin. Ved bytte fra sublingvalt buprenorfin til Subutex depotinjeksjonsvæske kan det være nødvendig å overvåke pasienter som kontinuerlig behandles med CYP3A4-hemmere, for å sikre adekvat buprenorfinnivå i plasma. Pasienter som allerede står på Subutex depotinjeksjonsvæske og som starter behandling med CYP3A4-hemmere, bør overvåkes for tegn og symptomer på overdosering. Tilsvarende må en pasient som samtidig behandles med Subutex depotinjeksjonsvæske og en CYP3A4-hemmer og som slutter med CYP3A4-hemmeren, overvåkes for abstinenssymptomer.

CYP3A4-indusere

Effekter på buprenorfineksponering hos pasienter som får samtidig behandling med CYP3A4-indusere og Subutex depotinjeksjonsvæske er ikke studert. CYP3A4-indusere kan øke buprenorfins metabolisme, noe som fører til redusert nivå av buprenorfin. Injeksjonen med Subutex depotinjeksjonsvæske unngår førstepassasje-effekter, og CYP3A4-indusere (f.eks. fenobarbital, karbamazepin, fenytoin eller rifampicin) forventes derfor å ha en mindre effekt på buprenorfins metabolisme når de administreres samtidig med Subutex depotinjeksjonsvæske enn når de administreres samtidig med sublingvalt buprenorfin. Ved bytte fra sublingvalt buprenorfin til Subutex depotinjeksjonsvæske skal pasienter som kontinuerlig behandles med CYP3A4-indusere overvåkes for å sikre adekvat buprenorfinnivå i plasma. Pasienter som allerede står på Subutex og som starter behandling med CYP3A4-indusere, bør overvåkes for tegn og symptomer på abstinens. Tilsvarende må en pasient som samtidig behandles med Subutex depotinjeksjonsvæske og en CYP3A4-induser og som slutter med CYP3A4-induseren, overvåkes med tanke på symptomer på overdosering.

UGT1A1-hemmere

UGT1A1-hemmere kan påvirke den systemiske eksponeringen for buprenorfin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er begrenset erfaring med bruk av buprenorfin hos gravide kvinner. Dyrestudier med Subutex depotinjeksjonsvæske har vist reproduksjonstoksiske effekter hovedsakelig på grunn av hjelpestoffet N-metyl-2-pyrrolidon (NMP) (se pkt. 5.3).

Subutex depotinjeksjonsvæske skal ikke brukes under graviditet hvis ikke behandling med buprenorfin er nødvendig på grunn av den kliniske tilstanden til kvinnen. Buprenorfin passerer placenta og kan gi neonatal respirasjonshemming hos det nyfødte barnet. Kronisk eksponering for buprenorfin under svangerskapet kan føre til et abstinenssyndrom hos det nyfødte barnet (f.eks. hypertoni, neonatal skjelving, neonatal uro, myokloni eller kramper). Dette syndromet er vanligvis forsinket med flere timer til flere dager etter fødsel. I slutten av svangerskapet bør det vurderes å overvåke nyfødte over flere dager på grunn av buprenorfins lange halveringstid. Dette for å forebygge risiko for respirasjonshemming eller abstinenssyndrom hos nyfødte.

Opioidavhengige kvinner som får buprenorfin som vedlikeholdsbehandling vil kanskje ha behov for ytterligere analgesi under fødsel. Bruk av buprenorfin før nedkomst kan føre til respirasjonshemming hos det nyfødte barnet. Nyfødte skal overvåkes nøye for tegn til respirasjonshemming.

Amming

Buprenorfin og dets metabolitter skilles ut i morsmelk hos mennesker.

Det bør utvises forsiktighet når Subutex depotinjeksjonsvæske administreres til en kvinne som ammer. Fordelene av amming for spedbarnets utvikling og helse bør vurderes opp mot morens kliniske behov for Subutex depotinjeksjonsvæske og mulige bivirkninger hos spedbarnet som ammes, fra legemidlet eller morens underliggende tilstand. Kvinner som ammer og bruker buprenorfinpreparater, skal rådes til å overvåke spedbarnet for økt døsighet og pustevansker.

Fertilitet

Det er ingen tilgjengelige data på effekten av buprenorfin på human fertilitet. I dyrestudier med buprenorfin er det observert effekter på fertilitet (se pkt. 5.3)

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Subutex depotinjeksjonsvæske har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner når det administreres til opioidavhengige pasienter. Subutex depotinjeksjonsvæske kan forårsake døsighet, svimmelhet eller svekket tankeevne, spesielt ved oppstart av behandling og dosejusteringer. Dersom det tas sammen med alkohol eller andre substanser som kan hemme sentralnervesystemet, kan effekten være mer uttalt (se pkt. 4.4 og 4.5).

Pasienter bør være forsiktige med bruk av farlige maskiner, inkludert bilkjøring, til de er relativt sikre på at buprenorfinbehandlingen ikke påvirker deres evne til å gjøre denne typen aktiviteter.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigst rapporterte bivirkningene i de pivotale kliniske studiene med buprenorfin sublingvaltabletter var forstoppelse og symptomer vanligvis forbundet med abstinenssymptomer (f.eks. insomni, hodepine, kvalme, hyperhidrose og smerter). Noen rapporterte tilfeller av anfall, oppkast, diaré og forhøyede leverfunksjonsverdier ble vurdert som alvorlige.

Frekvensen av bivirkninger observert i de pivotale kliniske studiene med Subutex depotinjeksjonsvæske var sammenfallende med de rapportert for buprenorfin sublingvaltabletter, unntatt reaksjoner på injeksjonsstedet (f.eks. erytem, indurasjon, smerter og pruritus).

Bivirkningstabell

Bivirkninger som følge av buprenorfinbehandling er presentert i tabellen nedenfor. Tabellen er basert på bivirkninger rapportert i kliniske studier og/eller overvåkning etter markedsføring.

Alle bivirkninger er listet opp etter organklasser og frekvens: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne

(< 1/10 000) og ikke kjent (frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Bivirkningene er oppgitt i synkende alvorlighetsgrad innenfor hver frekvenskategori.

Frekvensen av bivirkninger rapportert etter markedsføring kan ikke anslås da disse kommer fra spontanrapporteringer. Frekvensen av disse bivirkningene er derfor oppgitt som “ikke kjent”.

Organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Svært sjeldne
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Bronkitt, infeksjon, influensa, faryngitt, rhinitt	Cellulitt på injeksjonsstedet* Infeksjon på injeksjonsstedet*	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Lymfadenopati		
Forstyrrelser i immunsystemet				Anafylaktisk sjokk, angioødem (Quinckes ødem)
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Nedsatt appetitt		
Psykiatriske lidelser	Insomni	Uro, angst, depresjon, fiendtlighet, nervøsitet, paranoia, unormale tanker	Hallusinasjoner	
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Letargi*, sedasjon*, vertigo, svimmelhet, hypertoni, migrene, parestesi, somnolens, synkope, skjelving		
Øyesykdommer		Tårevæskeforstyrrelse, Mydriasis		
Hjertesykdommer		Forlenget QT-intervall ved EKG, Palpitasjoner		
Karsykdommer		Ortostatisk hypotensjon, Vasodilatasjon		
Sykdommer i respirasjonsorganer,		Rennende nese, hoste,	Respirasjons-depresjon	Bronkospasme

Organklassesytem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Svært sjeldne
thorax og mediastinum		dyspné, gjesping		
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme	Forstoppelse, diaré, munntørhet, dyspepsi, gastrointestinale sykdommer, flatulens, tannsykdommer, oppkast, abdominalsmerter		
Sykdommer i lever og galleveier			Levernekrose, hepatitt	
Hud- og underhudssykdommer	Hyperhidrose	Utslett		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Artralgi, ryggsmert, smerter i skjelettet, muskelkramper, myalgi, nakkesmerter		
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer		Dysmenoré		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni, abstinenssyndrom, smerter	Fatigue* Erytem på injeksjonsstedet* Indurasjon på injeksjonsstedet* Smerter på injeksjonsstedet* Pruritus på injeksjonsstedet* brystsmert, frysninger, sykdomsfølelse, perifert ødem, pyreksi	Bloduttredelser på injeksjonsstedet* Hevelse på injeksjonsstedet*	
Undersøkelser		Forhøyede leverenzymen*†		

*Bivirkninger observert i pivotale kliniske studier med Subutex depotinjeksjonsvæske, oppløsning.

†Betegnelsen «forhøyede leverenzymen» omfatter økninger i ALAT, ASAT, GGT, alkalisk fosfatase og/eller bilirubin. Det var ingen tilfeller av alvorlig legemiddelindusert leverskade.

Beskrivelse av andre utvalgte bivirkninger

Følgende er et sammendrag av andre bivirkninger som er rapportert etter markedsføring, som omfatter andre buprenorfinbaserte legemidler og som vurderes å være alvorlige eller verdt å legge merke til:

Hos pasienter med tydelig legemiddelavhengighet kan initial administrasjon av buprenorfin gi en abstinenseffekt som ligner den som er assosiert med nalokson, dersom det administreres før agonisteffekter etter nylig opioidbruk eller misbruk har avtatt (se pkt. 4.2 og 4.4).

Neonatal abstinenssyndrom er rapportert hos nyfødte hvis mødre har fått buprenorfin under svangerskapet. Syndromet kan være mildere og oppstå med mer forsinkelse enn det som er sett med rene μ -opioidagonister. Syndromets karakter kan variere avhengig av morens misbrukshistorikk (se pkt. 4.6).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Faren for overdosering gjelder både for pasienter og for personer som ikke er under behandling, men som kommer i kontakt med legemidlet gjennom misbruk eller utilsiktet eksponering.

Symptomer

Respirasjonshemming (som følge av hemming av sentralnervesystemet) er det viktigste symptomet som krever behandling ved overdosering, fordi det kan føre til respirasjonsstans og dødsfall (se pkt. 4.4). Tidlige symptomer på akutt overdosering kan også inkludere uttalt svetting, somnolens, miose, hypotensjon, kvalme, oppkast og taleforstyrrelser.

Behandling

Generelle støttende tiltak skal igangsettes, inkludert tett overvåkning av pasientens respirasjons- og hjertestatus. Symptomatisk behandling av respirasjonshemming og standard akuttbehandling skal igangsettes. Frie luftveier skal sikres, og assistert eller kontrollert respirasjon skal igangsettes. Pasienten bør overføres til et sted med nødvendig utstyr for gjenopplivning.

Dersom pasienten kaster opp, må tiltak iverksettes for å hindre aspirasjon.

Bruk av en opioidantagonist (f.eks. nalokson) er anbefalt, på tross av den beskjedne effekten den kan ha på reversering av de respiratoriske symptomene av buprenorfin sammenlignet med dens effekt på rene agonistopioider.

Dersom nalokson administreres, må buprenorfins lange virketid og depotegenskapene til Subutex-formuleringen tas med i vurderingen når det bestemmes hvor lenge behandlingen skal vare og graden av medisinsk overvåkning som er nødvendig for å reversere effektene av en overdose. Symptomer på overdosering av buprenorfin som tidligere var under kontroll, kan komme tilbake fordi nalokson kan skilles ut raskere enn buprenorfin. En kontinuerlig infusjon kan derfor bli nødvendig, og dersom dette ikke er mulig, kan gjentatt administrering av nalokson være nødvendig. Doser opp til 2 mg nalokson kan administreres og deretter gjentas hvert 2.-3. minutt, til tilfredsstillende respons oppnås. Oppstartsdosen skal ikke overstige 10 mg. Infusjonshastigheten skal justeres i henhold til pasientens respons.

Leger skal vurdere mulig rolle og bidrag fra buprenorfin, andre opioider og andre CNS-hemmende legemidler i pasientens kliniske bilde.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: andre midler med virkning på nervesystemet, midler ved avhengighetslidelser, midler ved opioidavhengighet
ATC-kode: N07BC01

Virkningsmekanisme

Buprenorfin er en partiell μ (my)-opioidreseptoragonist og en κ (kappa)-opioidreseptorantagonist. Effekten ved opioid vedlikeholdsbehandling tilskrives langsomt reversibel binding til μ (my)-opioidreseptorene, noe som over en lengre periode kan redusere opioidbehovet til opioidavhengige pasienter.

Farmakodynamiske effekter

Kardial elektrofysiologi

Det ble tatt flere EKG-er etter hverandre etter en enkeltdose og ved steady-state for å evaluere effekten av Subutex depotinjeksjonsvæske på QT-intervallet i fem kliniske studier, inkludert fase 3-studien. I en fase 3-studie hadde syv forsøkspersoner en økning fra baseline QTc på mer enn 60 msek på et hvilket som helst tidspunkt [2/203 forsøkspersoner (1,0 %) i gruppen med 300/100 mg og 5/201 forsøkspersoner (2,0 %) i gruppen med 300/300 mg] og én forsøksperson i gruppen med 300/300 mg hadde QTc på mer enn 500 msek.

Alle disse QTc-funnene var sporadiske og forbigående og ingen førte til aberrant ventrikkelarytmi. En gjennomgang av EKG og bivirkninger ga ingen bevis for buprenorfinindusert QT-forlengelse, synkope, krampeanfall, ventrikkeltakykardi eller -flimmer.

En farmakokinetisk/farmakodynamisk analyse av QT-data og plasmakonsentrasjoner av buprenorfin fra over 11 900 EKG-observasjoner hos over 1100 forsøkspersoner med opioidavhengighet som ble behandlet med Subutex depotinjeksjonsvæske i doser fra 20 til 300 mg, estimerte en ikke-positiv nedgang, noe som indikerer at forlenget QTc-intervall ikke er konsentrasjonsavhengig.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av og sikkerheten til Subutex depotinjeksjonsvæske ved behandling av opioidavhengighet ble evaluert i en pivotal 24 ukers, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert, fase 3 multisenterstudie hos behandlingssøkende pasienter med moderat til alvorlig opioidavhengighet. I denne studien ble 504 pasienter randomisert til ett av følgende doseringsregimer: 300 mg 1 gang/måned i 6 måneder (300/300 mg, 201 forsøkspersoner), 300 mg 1 gang/måned i 2 måneder etterfulgt av 100 mg 1 gang/måned i 4 måneder (300/100 mg, 203 forsøkspersoner) eller subkutane injeksjoner av tilsvarende volum med placebo 1 gang/måned i 6 måneder (100 forsøkspersoner). Alle pasienter fikk protokollveiledet psykososial støtte minst én gang i uken. Før første dose ble forsøkspersonene indusert og dosestabilisert på buprenorfin/nalokson sublingvalfilm 8/2 til 24/6 mg daglig i minst 7 dager. Etter randomisering var tilleggsdosering med sublingval buprenorfin ikke tillatt. Av de 504 randomiserte pasientene var det 64 % (129/201) av forsøkspersonene i 300/300 mg-gruppen og 62 % (125/203) av

forsøkspersonene i 300/100 mg-gruppen som fullførte studien, sammenlignet med 34 % (34/100) av forsøkspersonene i placebogruppen. Effekt- og sikkerhetsresultater ble vurdert ved ukentlige kontroller. Avhold ble vurdert basert på urinprøver for opioider kombinert med pasientens selvrapporterte bruk av ulovlige opioider. Manglende urinprøveresultater og/eller selvrapporter ble regnet som positivt resultat for bruk av ulovlige opioider.

Studien oppfylte det primære endepunktet for superioritet i forhold til placebo med hensyn til prosentandelen av pasienter som avholdt seg fra opioidbruk. Dette var definert som prosentandel av hver pasients negative urinprøver og selvrapporterte bruk av ulovlige opioider fra uke 5 til uke 24 (tabell 1). Andelen pasienter som oppnådde behandlingseffekt (definert som pasienter med ≥ 80 % opioidfrie uker), var statistisk signifikant høyere i begge gruppene som fikk Subutex depotinjeksjonsvæske, sammenlignet med placebogruppen. Ingen klinisk signifikante forskjeller ble observert mellom de to gruppene som fikk aktivt legemiddel. Abstinens og sug ble dempet i studieperioden.

Tabell 1 Primært endepunkt og viktige sekundære endepunkter for effekt i en pivotal, randomisert, dobbelblindet, placebokontrollert fase 3-studie hos pasienter med moderat til alvorlig opioidavhengighet

	Subutex depotinjejsjonsvæske 300/100 mg (n = 194)	Subutex depotinjejsjonsvæske 300/300 mg (n = 196)	Placebo (n = 99)
Prosentandel av avhold (opioidfrie uker)			
Gjennomsnitt (SD)	42,7 % (38,50 %)	41,3 % (39,66 %)	5,0 % (16,98 %)
p-verdi	< 0,0001	< 0,0001	-
≥ 80 % avhold (opioidfrie uker) (responder)			
Behandlingseffekt*	28,4 %	29,1 %	2,0 %
p-verdi	< 0,0001	< 0,0001	-

*Behandlingseffekt ble definert som en forsøksperson der ≥ 80 % av urinprøvene var negative for opioider kombinert med negative selvrapporter for bruk av ulovlige opioider mellom uke 5 og uke 24. En "friperiode" ble lagt til i uke 1 til og med uke 4 slik at pasientene kunne stabiliseres på behandlingen.

I denne 24-ukers studien ble administrasjon av Subutex depotinjeksjonsvæske sammenlignet med placebo forbundet med forbedret helsetilstand, økt sysselsetting, redusert bruk av helsetjenester og økt tilfredshet med legemidler (88 % mot 46 % for placebo ved uke 25).

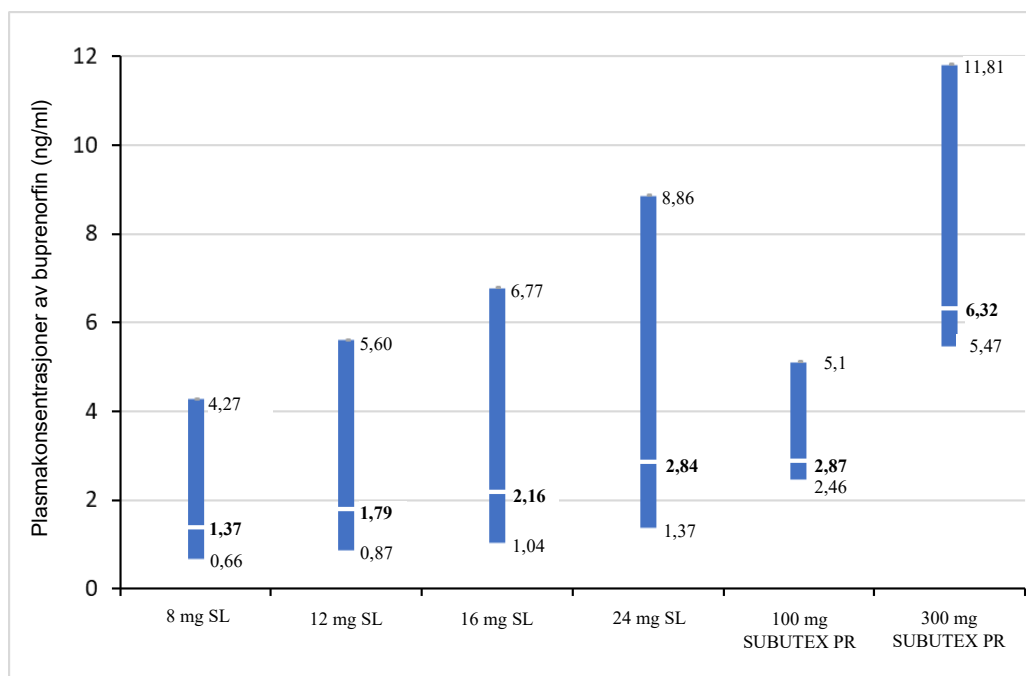
En langtids, åpen, multisenter, fase 3-studie ble gjennomført hos behandlingssøkende pasienter for å vurdere langtidssikkerhet og tolerabilitet av Subutex depotinjeksjonsvæske. Studien inkluderte 669 pasienter med moderat til alvorlig opioidavhengighet: 412 de novo forsøkspersoner (ikke tidligere behandlet med Subutex) og 257 roll-over forsøkspersoner fra den tidligere studien (300/100 mg-gruppen: 112 forsøkspersoner; 300/300 mg-gruppen: 113 forsøkspersoner; placebogruppen: 32 forsøkspersoner). Alle forsøkspersoner fikk minst 1 dose med 300 mg Subutex depotinjeksjonsvæske etterfulgt av fleksibel månedlig dosering med 100 mg eller 300 mg, med totalt 12 injeksjoner (de novo) eller 6 injeksjoner (roll-over); 406 forsøkspersoner fullførte studien. Noen få forsøkspersoner (totalt 2,2 %) seponerte som følge av en bivirkning. Kontinuerlig dosering med Subutex depotinjeksjonsvæske i opptil 12 måneders behandling viste vedvarende effekt. Retensjonsraten etter 12 måneder var, samlet sett, 50,5 % for deltakere behandlet med Subutex depotinjeksjonsvæske i de randomiserte, dobbeltblinde og åpne studiene, og 69,3 % av deltakerne var avholdende ved slutten av 12 måneders behandling.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter subkutan injeksjon av Subutex depotinjeksjonsvæske ble det observert en initial buprenorfin topp, og median T_{max} oppsto 24 timer etter injeksjon. Etter den initiale buprenorfin toppen falt plasmanivået av buprenorfin langsomt til et platå. Likevektsnivå (steady-state)-eksponering ble oppnådd etter 6 måneder. Gjennomsnittlige plasmakonsentrasjoner av buprenorfin ved maksimalt nivå (C_{max}), trough-nivå (C_{trough}) og gjennomsnittsnivå (C_{avg}) ved steady state, er vist i figur 1 for Subutex sammenlignet med daglig transmukosalt buprenorfin.

Figur 1 Sammenligning av plasmaeksponering av buprenorfin ved steady-state mellom transmukosal buprenorfin og Subutex depotinjeksjonsvæske ved trough- (C_{trough}), gjennomsnittlig (C_{avg}) og maksimalt (C_{max}) nivå



SL: sublingval; PR: depot

Hver søyle viser geometrisk gjennomsnitt for buprenorfin trough-konsentrasjon (bunn), gjennomsnittlig plasmakonsentrasjon (hvit markering) og maksimal plasmakonsentrasjon (topp).

Ved steady-state er plasmakonsentrasjoner av buprenorfin oppnådd med en 100 mg vedlikeholdsdose innenfor det som ble oppnådd med transmukosal behandling; maksimale konsentrasjoner kan være lavere, mens gjennomsnitts- og bunnkonsentrasjoner kan være høyere (se figur 1). Disse nivåene må tas med i vurderingen når en pasient som er etablert på langtidsbehandling med transmukosal buprenorfin overføres til Subutex depotinjeksjonsvæske.

Distribusjon

Buprenorfin er ca. 96 % proteinbundet, hovedsakelig til alfa- og betaglobulin.

Biotransformasjon

Buprenorfin metaboliseres til sin viktigste metabolitt, norbuprenorfin, primært ved CYP3A4 og i mindre grad ved CYP2C8. Norbuprenorfin kan videre gjennomgå glukuronidasjon. Det ble funnet at norbuprenorfin bindes til opioidreseptorer *in vitro*, men opioidlignende aktivitet har imidlertid ikke blitt undersøkt i kliniske studier.

Subkutan administrasjon av buprenorfin gir signifikant lavere plasmakonsentrasjon av norbuprenorfinmetabolitten sammenlignet med administrasjon av sublingval buprenorfin, fordi førstepassasje-metabolisme unngås. Dette bevises av en lavere norbuprenorfin/buprenorfin AUC-ratio (0,20 til 0,40) etter subkutan injeksjon, sammenlignet med sublingval administrasjon (0,70 til 2,11).

Eliminasjon

Tilsynelatende terminal halveringstid for buprenorfin i plasma etter subkutan injeksjon av Subutex depotinjeksjonsvæske varierte mellom 43 og 60 dager som følge av den langsomme frisettingen av buprenorfin fra det subkutane depotet.

En massebalansestudie av buprenorfin gitt som intravenøs infusjon hos mennesker viste fullstendig gjenvinning av røntgenmerking i urin (30 %) og avføring (69 %) innhentet opptil 11 dager etter dosering. Nesten hele dosen ble gjort greie for med tanke på buprenorfin, norbuprenorfin og to uidentifiserte buprenorfinmetabolitter. I urin ble det meste av buprenorfin og norbuprenorfin konjugert (buprenorfin: 1 % fri og 8,4 % konjugert; norbuprenorfin: 2,7 % fri og 8,8 % konjugert). I avføring var nesten all buprenorfin og norbuprenorfin fri (buprenorfin: 33 % fri og 4,8 % konjugert; norbuprenorfin: 21 % fri og 2,1 % konjugert).

En studie som evaluerte buprenorfinekponeringer 22 til 38 måneder etter siste injeksjon med Subutex depotinjeksjonsvæske, indikerte at buprenorfin potensielt kunne detekteres i plasma og urin i løpet av den perioden. Ved deteksjon var plasmakonsentrasjonene av buprenorfin lavere enn de nivåer som er kjent for å kontrollere symptomer på sykdom. Konsentrasjoner i urin varierte mer enn i plasma og var generelt høyere, avhengig av hvilken test som ble brukt. Det forventes dermed at pasienter vil være positive over lengre tid i urin enn i plasma.

Spesielle populasjoner

Basert på populasjonsfarmakokinetiske analyser har alder, kjønn og etnisitet ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til Subutex.

Nedsatt leverfunksjon

Effekten av nedsatt leverfunksjon på farmakokinetikken til Subutex depotinjeksjonsvæske har ikke blitt undersøkt.

Buprenorfin gjennomgår ikke førstepassasje-metabolisme etter subkutan injeksjon av Subutex.

I en klinisk studie ble buprenorfineksponeering fastslått etter administrasjon av buprenorfin/nalokson 2,0 mg/0,5 mg sublingvaltablett til friske forsøkspersoner og til forsøkspersoner med varierende grad av nedsatt leverfunksjon. Forsøkspersoner med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A) hadde ingen klinisk relevant effekt på buprenorfineksponeering. Forsøkspersoner med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B) hadde 1,5-2 ganger økning og forsøkspersoner med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C) hadde 3,5-4 ganger økning i plasmaeksponeering av buprenorfin.

Subutex depotinjeksjonsvæske brukes hos pasienter med mild eller moderat nedsatt leverfunksjon. Da buprenorfinnivået ikke kan senkes hurtig, skal det utvises forsiktighet ved behandling med Subutex depotinjeksjonsvæske hos pasienter med eksisterende moderat nedsatt leverfunksjon. Subutex depotinjeksjonsvæske må ikke gis til pasienter som allerede har alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 4.3). Pasienter som utvikler moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon mens de behandles med Subutex skal overvåkes for tegn og symptomer på toksisitet eller overdose som kan være forårsaket av de økte nivåene av buprenorfin (se pkt. 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

Kliniske studier med Subutex depotinjeksjonsvæske inkluderte ikke pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Det renale eliminasjonssystemet bidrar i relativt liten grad (ca. 30 %) til totalclearance av buprenorfin og metabolitter. Det er derfor ikke nødvendig med dosejustering basert på nyrefunksjon. Buprenorfinmetabolitter akkumuleres hos pasienter med nyresvikt. Det må utvises forsiktighet ved dosering til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($CL_{Cr} < 30$ ml/min).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av gentoksisitet eller reproduksjons- og utviklingstoksisitet ved klinisk relevante dosenivåer.

I en rottestudie av embryoføtal utvikling ga Subutex depotinjeksjonsvæske økte postimplantasjonstap og redusert gjennomsnittlig fostervekt ved 38 ganger maksimal human buprenorfineksponering (AUC). Tilsvarende effekter ble observert med et ekvivalent nivå av injeksjonssystem alene, noe som indikerer at de muligens kan tilskrives bæresubstansen N-metyl-2-pyrrolidon (NMP). Ved samme dose ble det observert økt insidens av skjelettmisdannelser i hodet og viscerale misdannelser med både Subutex depotinjeksjonsvæske og ekvivalent nivå av injeksjonssystem. Ingen effekter ble sett ved 15 ganger maksimal human buprenorfineksponering (AUC) og ca. 144 ganger maksimal human NMP-eksponering (C_{max}).

I en kaninstudie av embryoføtal utvikling ga administrasjon av en subkutan enkeltinjeksjon av Subutex depotinjeksjonsvæske til drektige dyr skjelettmisdannelser og -forandringer ved 7 ganger maksimal human buprenorfineksponering (AUC). Postimplantasjonstap, eksterne misdannelser, viscerale og skjelettmisdannelser ble også påvist ved 15 ganger maksimal human eksponering (AUC). Tilsvarende effekter ble sett med injeksjonssystemet alene, noe som indikerer at effektene muligens kan tilskrives bæresubstansen (NMP). Ingen effekter ble observert ved 2 ganger maksimal human buprenorfineksponering og ca. 35 ganger maksimal human NMP-eksponering (C_{max}).

I en embryoføtalstudie med kaniner ble det registrert fostre med lav gjennomsnittlig kroppsvekt, eksterne misdannelser i tær og viscerale forandringer i galleblæren ved eksponeringer som var 89 ganger høyere enn maksimal human NMP-eksponering (AUC), etter daglige subkutane NMP-injeksjoner. Ingen effekter på føtale og maternale parametre ble sett ved 15 ganger maksimal human NMP-eksponering (AUC).

I en fertilitetsstudie med rotter ble det observert avvik i fosterutvikling, inkludert embryoletalitet, ved høye eksponeringer ≥ 600 mg/kg buprenorfin hos hunnrotter som fikk buprenorfin. Fertilitets- og reproduksjonsindekser hos hannrotter var lavere, noe som ble bekreftet av unormale spermparametre. Ved 300 mg/kg buprenorfin, som tilsvarer ved 15 ganger maksimal human buprenorfineksponering (AUC), ble ingen effekter på fertilitets- og reproduksjonsparametre sett.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

- Polyglaktin (50:50)
- N-metyl-pyrrolidon (Ph.Eur.)

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler, da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

100 mg: 2 år

300 mg: 2 år

Når legemidlet er tatt ut av kjøleskapet, kan det oppbevares i originalpakningen ved romtemperatur (høyst 25 °C) i opptil 4 uker før bruk.

Subutex depotinjeksjonsvæske må kastes dersom det har vært oppbevart i romtemperatur i mer enn 4 uker.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C).

Skal ikke fryses.

For oppbevaringsbetingelser etter at legemidlet er tatt ut av kjøleskapet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Subutex 100 mg depotinjeksjonsvæske, oppløsning

1 ml ferdigfylt sprøyte av sykloolefinkopolymer med brombutylgummideksel og propp, og stempelstang i polypropylen.

Hver ferdigfylte sprøyte leveres i en pose av laminert aluminiumsfolie med et oksygenabsorberende stoff. Posen ligger i en eske sammen med en hul sikkerhetskanyle (19 G 16 mm).

Subutex 300 mg depotinjeksjonsvæske, oppløsning

2,25 ml ferdigfylt sprøyte av sykloolefinkopolymer med brombutylgummideksel og propp, og stempelstang i polypropylen.

Hver ferdigfylte sprøyte leveres i en pose av laminert aluminiumsfolie med et oksygenabsorberende stoff. Posen ligger i en eske sammen med en hul sikkerhetskanyle (19 G 16 mm).

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Etter administrasjon, lås den sammenleggbare kanylebeskyttelsen ved å presse den mot en hard overflate, som f.eks. et bord. Kast alle sprøytekomponenter i en sikker beholder for skarpe gjenstander.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
D02 DK44 Dublin 2
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Subutex 100 mg: 18-12593

Subutex 300 mg: 19-12682

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 03.08.2021

Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

30.08.2024