

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 injektionsvätska, depotlösning är avsedd för substitutionsbehandling vid opioidberoende, inom ramen för medicinsk, social och psykologisk behandling hos vuxna från 18 år som har samtyckt till behandling mot opioidberoende.

4.2 Dosering och administreringssätt

Subutex injektionsvätska, depotlösning ska endast administreras av hälso- och sjukvårdspersonal.

Dosering

Insättning hos patienter som inte redan får buprenorfin

Behandling med buprenorfin ska sättas in när det finns objektiva och tydliga tecken på opioidabstinens i syfte att minimera risken för framkallande av abstinens.

Standarddoseringsprocedur

Före injektion av Subutex depotlösning kan patienter vanligen 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.

Den rekommenderade startdosen av Subutex depotlösning är 300 mg. På insättningsdagen kan ytterligare transmukosalt buprenorfin administreras efter behov för att hantera abstinenssymtom.

Den rekommenderade dosen för den andra injektionen är 300 mg. Den andra injektionen kan administreras redan efter en vecka och upp till en månad efter den första injektionen, utifrån patientens behov.

Insättning hos patienter som redan får buprenorfin

Patienter som behandlats med ett buprenorfininnehållande läkemedel som ger motsvarande 8 till 24 mg/dag transmukosalt buprenorfin kan övergå direkt till den rekommenderade startdosen på 300 mg Subutex depotlösning. Den rekommenderade dosen för den andra injektionen är 300 mg. Den andra injektionen kan administreras så tidigt som en vecka och upp till en månad efter den första injektionen, utifrån patientens behov.

Endast en Subutex-injektion får administreras per dos.

Tillägg av extra buprenorfin under behandlingsinsättning

I de flesta fall behöver patienter inte någon extra dos buprenorfin under behandlingsinsättning med Subutex depotlösning. Om det trots allt skulle finnas ett behov kan tillägg av transmukosalt buprenorfin på högst 8 mg/dag förskrivas under en kortare tid.

Underhållsdos

Efter de första två injektionerna är den rekommenderade underhållsdosen av Subutex depotlösning 100 mg per månad.

En underhållsdos om 300 mg buprenorfin en gång i månaden kan övervägas hos patienter som tolererar injektion av Subutex depotlösning, 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 endast en Subutex-injektion administreras en gång per månad med minst 26 dagar mellan injektionerna under underhållsbehandlingen. Maximal dos är 300 mg en gång i månaden.

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.

För patienter som står på stabil behandling om 100 mg per månad kan, under oundvikliga förhållanden som medför att nästa månadsdos på 100 mg inte kan administreras i tid, en enstaka dos på 300 mg ges för att täcka en tvåmånadersperiod.

Därefter ska dosregimen med 100 mg per månad återupptas. Patienter ska varnas för att den högsta plasmakoncentrationen efter injektion av en 300 mg-dos är högre än efter deras vanliga månadsdos och att de kan uppleva sedering eller andra buprenorfinrelaterade effekter.

Behandlingsmål och utsättning

Innan behandling med Subutex påbörjas ska en behandlingsstrategi inklusive behandlingstid och behandlingsmål bestämmas tillsammans med patienten. Under behandlingen ska det förekomma täta kontakter mellan läkaren och patienten för att utvärdera behovet av fortsatt behandling, överväga utsättning och justera doserna vid behov.

Det finns ingen rekommenderad längsta varaktighet för underhållsbehandling.

När en patient inte längre behöver behandling med buprenorfin kan det vara lämpligt att gradvis trappa ner dosen för att förhindra utsättningssymtom (se avsnitt 4.4). Om Subutex injektionsvätska, depotlösning 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 injektionsvätska, depotlösning fortfarande ha detekterbara nivåer av buprenorfin i plasma och urin i tolv månader eller längre.

Särskilda populationer

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, samtidiga sjukdomar eller annan läkemedelsbehandling hos äldre patienter, ska beslutet att förskriva Subutex 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 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 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).

Pediatrik population

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

Administreringssätt

Endast för subkutan administrering. Subutex injektionsvätska, depotlösning får inte administreras intravenöst, intramuskulärt eller intradermalt (se avsnitt 4.4).

Subutex injektionsvätska, depotlösning ska endast administreras av hälso- och sjukvårdspersonal genom subkutan injektion i bukområdet, låret, skinkan eller överarmens baksida. Vid injektion i samma kroppsdel som den senaste injektionen ska ett annat injektionsställe användas för att undvika irritation. Injektionen ska endast ges med den spruta och ihåliga säkerhetskanyl som medföljer i förpackningen.

Subutex injektionsvätska, depotlösning 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
- Svårt nedsatt andningsfunktion
- Svårt nedsatt leverfunktion
- Akut alkoholism eller *delirium tremens*
- Samtidig användning av opioidantagonister (naltrexon, nalmefen) för behandling av alkohol- eller opioidberoende

4.4 Varningar och försiktighet

Risk för allvarlig skada eller dödsfall vid felaktig administrering

Subutex injektionsvätska, depotlösning får inte administreras intravenöst, intramuskulärt eller intradermalt. Intravenös injektion medför en betydande risk för allvarlig skada eller död eftersom Subutex injektionsvätska, depotlösning bildar en fast massa vid kontakt med kroppsvätskor. Ocklusion, lokal vävnadsskada och tromboemboliska händelser, inklusive livshotande lungemboli, kan uppkomma 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 injektionsvätska, depotlösning. 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 injektionsvätska, depotlösning 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 injektionsvätska, depotlösning kvar i den ihålliga kanylen och förfyllda sprutan efter administrering och dessa måste kasseras på lämpligt sätt.

Smärtlindring

Det kan uppstå situationer när en patient som behandlas med Subutex behöver akut smärtlindring eller anestesi (regional/lokal). Patienter som får Subutex 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 användning av anestetika och i att 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.

Ovanstående riktlinjer gäller även patienter som har avbrutit behandling med Subutex injektionsvätska, depotlösning 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. 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 ska användas med försiktighet till patienter med nedsatt andningsfunktion (t.ex. kroniskt obstruktiv lungsjukdom, bronkialastma, *cor pulmonale*, begränsad andningsreserv, hypoxi, hyperkapni, befintlig andningsdepression eller kyfoskolios).

Risker med samtidig administrering av sedativa läkemedel som bensodiazepiner och relaterade läkemedel

Samtidig användning av Subutex och sedativa läkemedel som bensodiazepiner och relaterade läkemedel kan leda till sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker ska samtidig administrering av dessa sedativa läkemedel begränsas till patienter för vilka alternativa behandlingsalternativ inte är möjliga. Om samtidig administrering av Subutex och sedativa 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, sedativa läkemedel eller hypnotika (se avsnitt 4.5 och 4.7). Inga alkoholhaltiga drycker eller läkemedel som innehåller alkohol får tas under behandling med Subutex. Samtidig administrering av centraldämpande medel, andra opioider (analgetika och hostdämpande läkemedel), vissa antidepressiva läkemedel, sederande H₁-receptorantagonister, barbiturater, anxiolytika, neuroleptika, klonidin och relaterade substanser kräver medicinsk övervakning.

Serotonergt syndrom

Samtidig administrering av Subutex 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 symtomens svårighetsgrad.

Tolerans och opioidbrukssyndrom (missbruk och beroende)

Buprenorfin är en partiell agonist vid mu-opioidreceptorn. Djurstudier och kliniska erfarenheter har visat att buprenorfin kan leda till beroende, men i mindre grad än en fullständig agonist (t.ex. morfin).

Tolerans, fysiskt och psykologiskt beroende samt opioidbrukssyndrom ("opioid use disorder", OUD) kan utvecklas vid upprepad administrering av opioider som buprenorfin. Missbruk eller avsiktlig felanvändning av buprenorfin kan leda till överdosering och/eller dödsfall. Risken för att utveckla opioidbrukssyndrom är förhöjd hos patienter med en personlig anamnes eller familjeanamnes (föräldrar eller syskon) på drogberoende (inklusive alkoholberoende), hos patienter som använder tobak eller hos patienter med andra psykiska sjukdomar i anamnesen (t.ex. egentlig depression, ångest och personlighetsstörningar).

Innan behandling med buprenorfin påbörjas, och under behandlingen, ska behandlingsmål och en plan för utsättning bestämmas tillsammans med patienten (se avsnitt 4.2).

Patienterna ska övervakas för tecken på drogsökande beteende (t.ex. för tidiga önskemål om påfyllning). Detta inkluderar en genomgång av opioider och psykoaktiva läkemedel (som bensodiazepiner) som används samtidigt. Hos patienter med tecken och symtom på opioidbrukssyndrom ska konsultation med en beroendespecialist övervägas.

Tecken och symtom på abstinens

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 injektionsvätska, depotlösning (43 till 60 dagar) kan tecken och symtom på

abstinens förväntas ha fördröjd debut. Inga abstinenssymtom observerades under månaden efter utsättning av Subutex injektionsvätska, depotlösning.

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

Framkallande av opioidabstinens

När behandling med Subutex 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, i allmänhet efter 6 timmar för kortverkande opioider (t.ex. heroin, morfin) och efter 24 timmar för långverkande opioider (t.ex. metadon, fentanyl). Kontrollera att patienten har fått induktionsbehandling med ett buprenorfininnehållande läkemedel innan Subutex injiceras subkutan. För att undvika att framkalla abstinens ska induktionsbehandling ges när objektiva tecken och symtom på lätt till måttlig abstinens kan iakttas (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 injektionsvätska, depotlösning. 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 ökningar 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 fortsatt injektionsmissbruk av droger. Dessa underliggande faktorer måste beaktas innan Subutex 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 injektionsvätska, depotlösning 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 injektionsvätska, depotlösning ska användas med försiktighet till patienter med befintlig måttligt nedsatt leverfunktion eftersom plasmanivåerna av buprenorfin inte kan sänkas snabbt. Subutex 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 injektionsvätska, depotlösning, 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 (ca. 30 %) i totalclearance av buprenorfin och metaboliter. Därför krävs ingen dosjustering på grund av njurfunktionen. Metaboliter av buprenorfin ackumuleras hos patienter med njursvikt. Försiktighet rekommenderas hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Kliniska studier av Subutex injektionsvätska, depotlösning omfattade inte personer med nedsatt njurfunktion.

Hjärtelektrofysiologi

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

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 och inte är sängliggande.

Opioider kan öka det cerebrospinala trycket, 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 vara förhöjt, eller krampanfall.

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

Opioidinducerad mios, förändringar av medvetandenivån eller förändringar av smärtförmågan som symtom 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.

Självmodersförsök 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 behandlingsplan, 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 med Subutex injektionsvätska, depotlösning.

Försiktighet bör iakttas vid användning av Subutex injektionsvätska, depotlösning med:

Alkoholhaltiga drycker eller läkemedel som innehåller alkohol

Subutex 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 sedativa läkemedel såsom 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

Samtidig användning av Subutex och gabapentinoider (gabapentin och pregabalin) kan resultera i andningsdepression, hypotoni, djup sedering, koma eller dödsfall. 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 samtidigt som de använder detta läkemedel och endast på det sätt som de anvisats av sin läkare (se avsnitt 4.4).

Andra CNS-depressiva läkemedel, andra opioidderivat (t.ex. metadon, analgetika och hostdämpande läkemedel), vissa antidepressiva läkemedel, sederande H₁-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.

Antikolinergika

Samtidig administrering av Subutex och antikolinergika eller läkemedel med antikolinerg aktivitet (t.ex. tricykliska antidepressiva läkemedel, antihistaminer, antipsykotika, muskelavslappnande läkemedel, läkemedel mot Parkinson) kan resultera i ökade antikolinerga biverkningar.

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 injektionsvätska, depotlösning 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 injektionsvätska, depotlösning än när de administreras tillsammans med sublinguallt buprenorfin. Vid övergång från sublinguallt buprenorfin till Subutex injektionsvätska, depotlösning 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 och påbörjar behandling med en CYP3A4-hämmare ska övervakas avseende tecken och symtom på överdosering. Om en patient samtidigt behandlas med Subutex 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 injektionsvätska, depotlösning 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 injektionsvätska, depotlösning än när de administreras tillsammans med sublinguallt buprenorfin. Vid övergång från sublinguallt buprenorfin till Subutex injektionsvätska, depotlösning 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 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 injektionsvätska, depotlösning har visat reproduktionstoxikologiska effekter främst på grund av hjälpmidlet N-metyl-2-pyrrolidon (NMP) (se avsnitt 5.3).

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

Buprenorfin passerar med lätthet placentabarriären 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 bröstmjölk.

Försiktighet ska iakttas när Subutex injektionsvätska, depotlösning administreras till en ammande kvinna. Utvecklingsmässiga och hälsomässiga fördelar med amningen ska övervägas parallellt med moderns kliniska behov av Subutex injektionsvätska, depotlösning 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 buprenorfins effekt på fertiliteten hos människa. I djurstudier med buprenorfin observerades oönskade effekter på fertiliteten (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Subutex har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner när det ges till opioidberoende patienter. Subutex 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 tillräckligt 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 injektionsvätska, depotlösning 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 rapporterats efter godkännandet för försäljning 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
Infektioner och infestationer		bronkit infektion influensa faryngit rinit	cellulit på injektionsstället* infektion på injektionsstället*	
Blodet och lymfsystemet		lymfadenopati		
Immunsystemet				anafylaktisk chock, angioödem (Quinckes ödem)
Metabolism och nutrition		aptitlöshet		
Psykiska störningar	insomni	upprördhet ångest depression fientlighet nervositet paranoia onormala tankar	hallucinationer	
Centrala och perifera nervsystemet	huvudvärk	letargi* sedering* vertigo yrsel hypertoni migrän parestesier somnolens synkope		

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Mycket sällsynta
		tremor		
Ögon		förändrat tårflöde mydriasis		
Hjärtat		förlängt QT-intervall på EKG hjärtklappning		
Blodkärl		ortostatisk hypotoni vasodilatation		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		rinnsnuva hosta dyspné gäspningar	andningsdepression	bronkospasm
Magtarmkanalen	illamående	förstopning diarré muntorrhet dyspepsi gastrointestinal störning gasbildning tandbesvär kräkningar buksmärta		
Lever och gallvägar			levernekros hepatit	
Hud och subkutan vävnad	hyperhidros	hudutslag		
Muskuloskeletala systemet och bindväv		artralgi ryggsmärta skelettsmärta muskelspasmer myalgi nacksmärta		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		dysmenorré		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	asteni abstinenssyndrom smärta	trötthet* erytem vid injektionsstället* induration vid injektionsstället* smärta vid injektionsstället* klåda vid injektionsstället* bröstsmärta frossa sjukdomskänsla	blåmärke vid injektionsstället* svullnad vid injektionsstället*	

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Mycket sällsynta
		perifert ödem feber		
Undersökningar		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 mer utdraget än abstinenssyndrom orsakat av en fullständig μ -opioidagonist. Syndromets natur kan variera beroende på moderns tidigare droganvändning (se avsnitt 4.6).

Läkemedelsberoende

Upprepad användning av buprenorfin kan leda till läkemedelsberoende, även vid terapeutiska doser. Risken för läkemedelsberoende varierar beroende på individuella riskfaktorer hos patienten, dosering och behandlingstid med opioider (se avsnitt 4.4).

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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

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 stödjande 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 åtgärder vidtas 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 verkningsstid 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 μ -opioidreceptorn och en antagonist vid kappa-opioid-receptorn. Dess aktivitet som opioidunderhållsbehandling tillskrivs de långsamma reversibla egenskaperna vid μ -receptorerna som, över längre tid, kan minimera opioidbehovet hos en patient med opioidberoende.

Farmakodynamisk effekt

Hjärtelektrofysiologi

Seriella EKG togs efter en engångsdos och vid steady state för att utvärdera effekten av Subutex injektionsvätska, depotlösning 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 msek 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 msek.

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 injektionsvätska, depotlösning 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 injektionsvätska, depotlösning 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 sublinguallt 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 ≥ 80 % opioidfria veckor) var statistiskt signifikant större i båda grupperna som fick Subutex injektionsvätska, depotlösning 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

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

* Framgångsrik behandling definierades som en försöksperson vars urinprover till ≥ 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 injektionsvätska, depotlösning, 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 injektionsvätska, depotlösning. 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 injektionsvätska, depotlösning 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 i upp till 12 månader visade på bestående effekt. Retentionsfrekvensen efter 12 månader var 50,5 % för deltagare behandlade med Subutex injektionsvätska, depotlösning i de randomiserade, dubbelblinda och öppna studierna sammantaget. 69,3 % av deltagarna använde inte opioider efter de 12 månadernas behandling.

Delstudie av induktion

Snabb induktion av injektion av Subutex depotlösning efter en enkeldos om 4 mg trans mukosalt buprenorfin jämfördes med standardinduktion (minst 7 dagar med trans mukosalt buprenorfin), baserat på data från 723 patienter som sökte behandling för måttligt till svårt opioidbrukssyndrom och opioidanvändning med hög risk. Opioidanvändning med hög risk definierades som användning av opioider via intravenös injektion, användning av höga doser av opioider (motsvarande ≥ 500 mg intravenöst heroin dagligen) och/eller användning av mycket potenta syntetiska opioider (fentanyl).

Patienterna randomiserades i förhållandet 2:1 till snabb induktion eller standardinduktion av Subutex depotlösning och stratifierades enligt resultaten av urinscreening för fentanyl som tagits samma dag på grund av potentialen för att fentanylanvändning kan påverka svaret på induktion. Vid snabb induktion observerades patienterna i minst en timme efter att de fått en enkeldos om 4 mg trans mukosalt buprenorfin för att bekräfta tolerans innan den första injektionen om 300 mg Subutex administrerades. På

insättningsdagen kunde ytterligare upp till 8 mg transmukosalt buprenorfin administreras för att hantera abstinenssymtom. I båda behandlingsgrupperna administrerades den andra injektionen om 300 mg en vecka efter den första Subutex-injektionen, och påföljande injektioner schemalades var fjärde vecka.

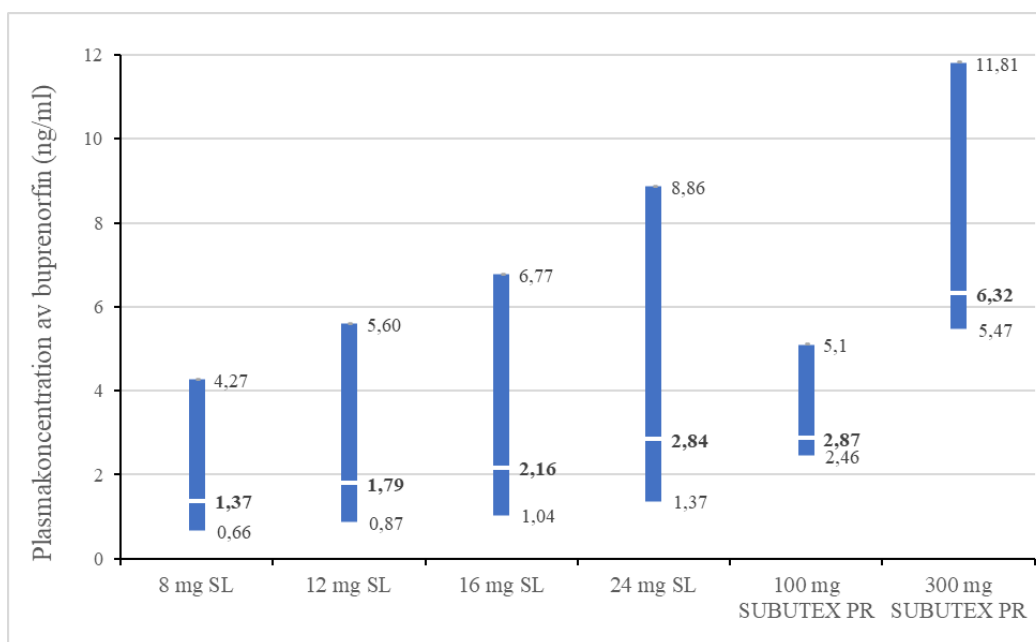
Snabb induktion gav ett bättre resultat jämfört med standardinduktion för det primära effektmåttet, deltagares retention vid den andra injektionen. Andelen deltagare som fick den andra injektionen var högre i snabbinduktionsgruppen (66,4 %) jämfört med standardinduktionsgruppen (54,5 %) och den uppskattade skillnaden i behandlingsretentionsfrekvens i den övergripande populationen var 11,8 %. Skillnaden i retentionsfrekvens till fördel för snabb induktion var 14,8 % för fentanylpositiva patienter.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter subkutan injektion av Subutex 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 plattå. 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 1 Jämförelse av buprenorfinexponering i plasma vid steady state mellan transmukosalt buprenorfin och Subutex injektionsvätska, depotlösning vid dalvärde (C_{trough}), medelvärde (C_{avg}) och max-värde (C_{max})



SL: sublingualt, 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 erhålls 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 injektionsvätska, depotlösning.

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 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 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 injektionsvätska, depotlösning 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 injektionsvätska, depotlösning 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 injektionsvätska, depotlösning 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 injektionsvätska, depotlösning 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 injektionsvätska, depotlösning 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 injektionsvätska, depotlösning och motsvarande nivåer av administreringssystemet. Inga effekter sågs vid 15 gånger maximal human buprenorfinexponering (AUC) och cirka 144 gånger maximal human NMP-exponering (C_{max}).

I en studie av embryofetal utveckling hos kanin resulterade administrering av en subkutan engångsinjektion med Subutex 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_{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 råtta observerades onormal fosterutveckling och embryodöd hos honråtta ≥ 600 mg/kg buprenorfin. Hos hanråtta minskade fertilitet och reproduktionsindex, vilket bekräftades av onormala spermaparametrar. Vid 300 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: 2 år

300 mg: 2 år

När läkemedlet tagits ut ur kylskåpet kan det förvaras i originalförpackningen i rumstemperatur (vid högst 25 °C) i högst 4 veckor före användning.

Subutex injektionsvätska, depotlösning måste kastas om det har legat i rumstemperatur i mer än 4 veckor.

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: 58558
300 mg: 58559

9. DATUM FÖR DET FÖRSTA GODKÄNNANDET / FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2020-04-15 /2025-04-15

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-11-12