

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Subutex 0,4 mg resoriblett, sublingual
Subutex 2 mg resoriblett, sublingual
Subutex 8 mg resoriblett, sublingual

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje resoriblett innehåller buprenorfinhydroklorid motsvarande buprenorfin 0,4 mg, 2 mg respektive 8 mg.

Hjälpämne med känd effekt

Laktosmonohydrat

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Resoriblett, sublingual

0,4 mg:

Oval, vit, flat tablett utan överdragning, med fasade kanter och präglad med "04" på den ena sidan.
Storlek: 8 mm x 4 mm.

2 mg:

Oval, vit, flat tablett utan överdragning, med fasade kanter och präglad med "B2" på den ena sidan.
Storlek: 10 mm x 5 mm.

8 mg:

Oval, vit, flat tablett utan överdragning, med fasade kanter och präglad med "B8" på den ena sidan.
Storlek: 14 mm x 7 mm.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Substitutionsbehandling vid opioidberoende, i samband med medicinsk, social och psykologisk behandling.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Behandling med Subutex resoribletter är avsedd för användning hos vuxna och barn över 15 år, som har samtyckt till behandling mot sitt opioidberoende.

Försiktighetsåtgärder före behandling

När behandling inleds, ska läkaren vara medveten om den partiella agonistprofilen gentemot opioidreceptorer hos buprenorfin. Denna egenskap kan utlösa abstinenssymtom hos opioidberoende patienter. Innan behandling inleds ska därför hänsyn tas till typ av opioidberoende (d.v.s. lång- eller kortverkande opioid), tid som gått sedan senaste opioidanvändning samt grad av opioidberoende. För att undvika framkallande av abstinenssymtom ska behandlingen med Subutex inledas först när objektiva och klara tecken på abstinens är uppenbara,

- **Till patienter beroende av heroin eller kortverkande opioider** ska den första dosen buprenorfin ges då objektiva tecken på abstinens uppträder, men inte tidigare än inom 6 timmar efter att patienten senast använt någon opioid.

- **Inför en behandling av patienter som får metadon** ska metododosen minskas till maximalt 30 mg/dag innan behandlingen med Subutex inleds. Subutex kan framkalla abstinenssymtom hos patienter som är beroende av metadon. Den första dosen buprenorfin ska ges först då objektiva tecken på abstinens uppträder och i allmänhet inte tidigare än minst 24 timmar efter att patienten senast tog metadon (p.g.a. metadons långa halveringstid).

Leverfunktionstester vid baseline samt dokumenterat konstaterande av patientens virala hepatitstatus (hepatitserologi) rekommenderas innan behandlingen inleds.

Induktion

Den initiala dagliga engångsdosen är från 0,8 till 4 mg.

Dosjustering och underhåll

Dosen Subutex skall successivt ökas baserat på den kliniska effekten hos den individuella patienten och skall inte överskrida en daglig engångsdos på 24 mg. Doseringen titreras i enlighet med upprepad bedömning av patientens kliniska och psykologiska status. Vanligen är en underhållsdos på 8-16 mg tillräcklig.

Dosreduktion och avslutande av behandling

Efter att en tillfredsställande period med stabilisering har uppnåtts, kan doseringen gradvis reduceras till en lägre underhållsdos. När det bedöms vara lämpligt kan behandlingen sättas ut hos vissa patienter. Tillgången på resoribletter à såväl 0,4 mg, 2 mg som 8 mg möjliggör en nedtitrering av dosen. Patienterna ska övervakas efter avslutad buprenorfinbehandling på grund av risken för återfall.

Särskilda patientgrupper

Äldre personer

Säkerhet och effekt av buprenorfin hos äldre patienter över 65 år har inte fastställts.

Nedsatt leverfunktion

Plasmanivåerna är förhöjda vid måttlig och svår leverfunktionsnedsättning jämfört med friska individer (se avsnitt 5.2). Subutex ska användas med försiktighet till patienter med måttlig leverfunktionsnedsättning. Det kan krävas lägre initiala doser och försiktig dositering. Patienterna ska övervakas med avseende på tecken och symtom på toxicitet eller överdosering orsakat av ökade nivåer av buprenorfin (se avsnitt 4.4). Subutex är kontraindicerat till patienter med svår leverfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.3).

Nedsatt njurfunktion

Buprenorfindosen behöver i allmänhet inte justeras för behandling av patienter med nedsatt njurfunktion. Försiktighet rekommenderas vid behandling av patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min), varvid även dosjustering kan krävas (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

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

Administreringssätt

Sublingual administrering. Behandlande läkare ska upplysa patienterna om att en sublingual administrering är det enda effektiva och säkra sättet att ta detta läkemedel. Tabletten ska hållas under tungan tills den lösts upp, vilket i allmänhet kräver 5-10 minuter.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot buprenorfin eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
Grav respiratorisk insufficiens.

Svårt nedsatt leverfunktion.
Akut alkoholism eller *delirium tremens*.

4.4 Varningar och försiktighet

Subutex rekommenderas enbart för behandling av opioidberoende. Dessutom ska behandlingen helst ordineras av läkare med tillräcklig erfarenhet för att försäkra adekvat kontroll av behandling av opioidberoende patienter.

Felaktig användning, missbruk och försök att missleda vårdpersonalen

Buprenorfin kan användas på fel sätt eller missbrukas på samma sätt som andra opioider, såväl lagliga som olagliga. Exempel på risker med ett felaktigt bruk eller missbruk är överdosering, spridning av blodburna eller lokala virusinfektioner, andningsdepression och leverskada. Ett felaktigt bruk av buprenorfin av någon annan än den person läkemedlet är ordinerat till, ökar risken för nya läkemedelsberoende patienter med buprenorfin som primär missbrukardrog. En sådan situation kan uppstå om läkemedlet distribueras illegalt, antingen av den behandlade patienten eller genom att läkemedlet inte skyddats mot stöld.

Suboptimal behandling med buprenorfin kan öka risken för felaktig användning och därpå följande överdosering eller avhopp från behandlingen om patienten som är underdoserad med buprenorfin fortsätter att självmedicinera sina okontrollerade abstinenssymptom med opioider, alkohol eller annan sedativ hypnotika, som t.ex. bensodiazepiner.

Risk vid samtidig användning av sederande läkemedel som bensodiazepiner och relaterade läkemedel

Samtidig användning av Subutex och sederande läkemedel som bensodiazepiner och relaterade läkemedel kan leda till sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker ska samtidig ordination av dessa sederande läkemedel förbehållas patienter för vilka inga andra behandlingsalternativ finns. Om ett beslut fattas att förskriva Subutex samtidigt med sedativa, ska lägsta effektiva dos av det sederande läkemedlet användas och behandlingstiden vara så kort som möjligt. Patienterna ska följas upp noga avseende tecken och symtom på andningsdepression och sedering. I dessa fall rekommenderas starkt att patienten och dennes vårdare uppmanas att vara uppmärksamma på dessa symtom (se avsnitt 4.5).

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

Ett antal fall av dödsfall på grund av andningsdepression har rapporterats, i synnerhet vid användning i kombination med bensodiazepiner (se avsnitt 4.5) eller när buprenorfin inte använts i enlighet med givna instruktioner. Dödsfall har också rapporterats vid samtidigt bruk av buprenorfin och andra andningsdepressiva medel, t.ex. alkohol eller andra opioider. Om buprenorfin ges till någon person som inte är opioidberoende och därmed inte uppnått tolerans mot effekterna av opioider, kan detta möjligen orsaka fatal andningsdepression.

Subutex ska ges med försiktighet till patienter med andningssvikt (t.ex. kroniskt obstruktiv lungsjukdom, astma, *cor pulmonale*, sänkt andningsreserv, hypoxi, hyperkapni, existerande andningsdepression eller kyphoskolios).

Buprenorfin kan orsaka allvarlig, eventuellt fatal, andningsdepression hos barn som av misstag får i sig av läkemedlet. Skydda barn mot exponering.

Nedsatt funktion av det centrala nervsystemet

Buprenorfin kan orsaka dåsighet speciellt om det används i kombination med alkohol eller andra ämnen som dämpar det centrala nervsystemets funktion (t.ex. bensodiazepiner, anxiolytika, sedativa läkemedel eller hypnotika) (se avsnitt 4.5 och 4.7).

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 symptomens svårighetsgrad.

Beroende

Buprenorfin är en partiell agonist till μ -opioidreceptorn och ett långvarigt bruk orsakar opioidberoende. Studier på djur och klinisk erfarenhet har visat att buprenorfin kan orsaka beroende, men i en lägre grad än vad fullständiga agonister gör.

Ett abrupt avbrytande av behandlingen rekommenderas inte, eftersom detta kan leda till abstinenssyndrom (eventuellt fördröjt).

Interaktioner

Kombination med CYP3A4 hämmare såsom erytromycin, ketokonazol och ritonavir kan leda till kraftigt förhöjda plasmakoncentrationer av buprenorfin och bör därför undvikas (se 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner).

Hepatit och leverpåverkan

Fall med akuta leverskador har rapporterats hos opioidberoende patienter både i samband med kliniska prövningar och i biverkningsrapporter efter marknadsintroduktion. Spektrat av avvikelser sträcker sig från övergående och asymtomatiska ökningarna av transaminaserna till fall av cytolytisk hepatit, leversvikt, levernekros, hepatorenalt syndrom, hepatisk encefalopati och död. I flera av fallen har närvaron av redan existerande avvikelser i leverenzymerna, genetiskt betingad sjukdom, virusinfektioner med hepatit B eller C, alkoholmissbruk, anorexi, samtidigt bruk av andra potentiellt levertoxiska ämnen och pågående injektionsmissbruk av droger en orsakande eller bidragande roll till leveravvikelseerna. Dessa bakomliggande faktorer måste beaktas innan Subutex ordineras till någon missbrukare samt under pågående behandling. Om leverpåverkan misstänks, krävs ytterligare biologisk och etiologisk utredning av fallet. Beroende på fynden kan behandlingen med Subutex avslutas med försiktighet för att förebygga abstinenssymtom och därmed också förebygga återfall till bruk av illegala droger. Om behandlingen fortsätts, ska leverfunktionen följas upp noggrant.

Påskyndade syndrom av opioidabstinens

Då en behandling med Subutex inleds är det viktigt att observera buprenorfins partiella agonistprofil. Sublingual administrering av buprenorfin kan framkalla abstinenssymtom hos opioidberoende patienter om buprenorfin ges innan agonistpåverkan av den opioid patienten för närvarande använder eller missbrukar har gått över. För att undvika påskyndade syndrom av opioidabstinens ska en behandling med buprenorfin sättas in först då objektiva tecken och symtom på moderat abstinens framträder (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

Effekterna av nedsatt leverfunktion på farmakokinetiken för buprenorfin har utvärderats i en studie. Eftersom buprenorfin i stor utsträckning metaboliseras i levern sågs att plasmanivåerna för buprenorfin var förhöjda vid måttlig till svår leverfunktionsnedsättning jämfört med friska personer (se

avsnitt 5.2). Subutex ska användas med försiktighet till patienter med måttlig leverfunktionsnedsättning. Det kan krävas lägre initiala doser och försiktig dositering. Patienterna ska övervakas med avseende på tecken och symtom på toxicitet eller överdosering orsakat av ökade nivåer av buprenorfin. Subutex är kontraindicerat till patienter med svår leverfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.3).

Nedsatt njurfunktion

Det renala eliminationssystemet har en relativt liten roll (ca 30 %) i totalclearance av buprenorfin. Därför krävs i allmänhet ingen dosjustering på basen av patientens njurfunktion. Buprenorfins metaboliter ackumuleras hos patienter med njurinsufficiens. Försiktighet rekommenderas vid behandling av patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) (se avsnitt 5.2).

Bruk hos ungdomar

På grund av brist på data gällande behandling av ungdomar (i åldern 15-18 år) ska en behandling av patienter ur denna åldersgrupp följas upp noggrannare än vanligt.

Allmänna varningar gällande bruk av opioider

Opioider kan orsaka ortostatisk hypotension hos polikliniska patienter.

Opioider kan förhöja det intrakraniella trycket, vilket kan orsaka krampanfall. Opioider ska därför ges med försiktighet till patienter med någon huvudskada, intrakraniella lesioner eller med tidigare krampanfall i anamnesen, samt under andra sådana omständigheter då det intrakraniella trycket kan vara förhöjt.

Opioider ska ges med försiktighet till patienter med hypotension, prostatahypertrofi eller uretral stenosis.

Ett bruk av opioider kan framkalla mios, förändringar i medvetandegraden eller förändringar i smärtförmåmnelserna, vilka annars kunde fungera som tecken på någon sjukdom. Detta kan försvåra utvärderingen av patientens tillstånd och försvåra ställande av diagnos eller observerande av kliniskt förlopp av annan samtidig sjukdom.

Opioider ska ges med försiktighet till patienter med myxödem, hypotyreoos eller binjurebarksinsufficiens (exempelvis Addisons sjukdom).

Opioider har konstaterats öka trycket i gallvägarna och ska därför ges med försiktighet till patienter med funktionsstörningar i galltrakten.

Försiktighet ska iakttas vid bruk av opioider hos äldre eller försvagade patienter.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller laktos (se avsnitt 6.1). Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per resoriblett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Subutex får inte tas tillsammans med:

- alkoholhaltiga drycker eller läkemedel som innehåller alkohol, eftersom alkohol ökar den sedativa effekten av buprenorfin (se avsnitt 4.7).

Subutex ska användas med försiktighet när det ges tillsammans med:

- 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).
- sedativa som bensodiazepiner och relaterade läkemedel. Samtidig användning av opioider och sederande läkemedel som bensodiazepiner och relaterade läkemedel ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och död på grund av en additiv CNS-dämpande effekt. Dosering och behandlingstid för samtidigt använda sederande läkemedel ska begränsas (se avsnitt 4.4) Patienterna ska varnas för att det är extremt farligt att självadministrera bensodiazepiner som inte uttryckligen ordinerats samtidigt då man tar Subutex. Patienterna ska dessutom förmanas att endast använda bensodiazepiner så som de ordinerats av läkare (se avsnitt 4.4).
- andra centralt dämpande substanser, övriga opioidderivat (såsom metadon, analgetika och hostdämpande läkemedel), vissa antidepressiva medel, sedativa H₁-antagonister, barbiturater, anxiolytika av annan typ än bensodiazepiner, neuroleptika, klonidin och liknande substanser. Dessa kombinationer förstärker den dämpande effekten på det centrala nervsystemet och den sänkta vakenhetsgraden kan göra det farligt att köra bil eller använda maskiner.
- naltrexon, en opioidantagonist som kan blockera de farmakologiska effekterna av buprenorfin. Naltrexon kan orsaka plötsliga, långvariga och intensiva abstinenssymptom hos opioidberoende patienter som behandlas med buprenorfin. Hos patienter som behandlas med naltrexon kan de avsedda terapeutiska effekterna av buprenorfin blockeras av naltrexon.
- analgetika av opioidtyp. Tillfredsställande analgesi kan vara svår att uppnå då en fullständig opioidagonist administreras till patienter som redan tar buprenorfin. Risk för överdosering av den fullständiga agonisten föreligger också, speciellt om man försöker övervinna buprenorfins partiella agonisteffekt eller då halten av buprenorfin i plasma sjunker. Patienter som behöver smärtstillande medel och samtidig behandling mot opioidberoende kan ha mest nytta av multidisciplinära vårdteam med experter i så väl smärtstillande behandling som behandling av opioidberoende.
- CYP 3A4-hämmare. En interaktionsstudie med buprenorfin och ketokonazol (en potent hämmare av CYP3A4) resulterade i ökat C_{max} och AUC för buprenorfin (ungefär 50% respektive 70%) och till en mindre grad för metaboliten norbuprenorfin. Patienter som får Subutex ska övervakas noggrant och kan behöva en dosreducering om Subutex kombineras med potenta CYP3A4-hämmare (t.ex. proteashämmare som ritonavir, nelfinavir eller indinavir; antimykotika av azoltyp, som ketokonazol eller itrakonazol; eller makrolidantibiotika).
- CYP 3A4-inducerare, eftersom ett samtidigt bruk av CYP 3A4-inducerare och buprenorfin kan sänka halten av buprenorfin i plasma och därför möjligen resultera i en suboptimal buprenorfinbehandling av opioidberoendet. På grund av detta rekommenderas en noggrann övervakning av patienter som får Subutex i kombination med inducerare (t.ex. fenobarbital, karbamazepin, fenytoin eller rifampicin). Det är möjligt att antingen dosen av buprenorfin eller av det CYP 3A4-inducerande läkemedlet behöver justeras.
- Buprenorfin har visat sig hämma CYP3A4-katalyserad metabolism *in vitro*. Risken för hämning av detta enzym vid terapeutiska koncentrationer *in vivo* förefaller låg, men kan inte helt uteslutas. När Subutex kombineras med läkemedel som är CYP3A4-substrat kan plasmanivåerna av dessa läkemedel öka och dosberoende biverkningar kan uppträda

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födseln.

Under pågående graviditet ska buprenorfin endast användas i fall där den möjliga nyttan av behandlingen överskrider de eventuella riskerna för fostret.

Mot slutet av graviditeten kan ett bruk av buprenorfin orsaka andningsdepression hos det nyfödda barnet även efter en kort period av buprenorfinbehandling. Långtidsbehandling med buprenorfin under

de tre sista månaderna av en graviditet kan framkalla abstinenssyndrom hos det nyfödda barnet (t.ex. hypertoni, neonatal tremor, neonatal agitation, myoklonus eller kramper). Abstinenssyndromet är i allmänhet fördröjt och symtom observeras flera timmar till flera dagar efter födelsen. Vid behandling i slutet av graviditeten ska flera dagars övervakning av den nyfödda övervägas p.g.a. den långa halveringstiden hos buprenorfin. Detta för att minska risken för andningsdepression eller abstinenssyndrom hos det nyfödda barnet.

Amning

Buprenorfin och dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Buprenorfin har visats hämma laktation hos råttor. Amning ska därför avbrytas under behandling med buprenorfin.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Buprenorfin har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner då det ges till opioidberoende patienter. Subutex kan orsaka dåsigheit, yrsel eller försämrad tankeförmåga, speciellt då behandlingen inleds eller dosen justeras. Om Subutex tas samtidigt med alkohol eller andra centralt dämpande substanser kan denna inverkan förstärkas ytterligare (se avsnitt 4.4 och 4.5). Patienter bör varnas för att köra bil eller handha potentiellt farliga maskiner ifall buprenorfin skulle inverka på deras förmåga att utföra sådana aktiviteter.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De allra vanligast rapporterade biverkningarna har varit symtom relaterade till abstinens (t.ex. sömnlöshet, huvudvärk, illamående och hyperhidros) samt smärta.

Tabell över biverkningar

I tabell 1 presenteras en sammanställning av

- de biverkningar som rapporterats i samband med pivotala kliniska studier. Biverkningsfrekvenserna har definierats på följande sätt: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$).
- de vanligaste biverkningar som rapporterats efter marknadsintroduktion. Händelser som inträffat i minst 1% av de rapporter som sjukvårdspersonal rapporterat och som ansetts vara förväntade biverkningar har inkluderats i nedanstående tabell. Frekvens för sådana biverkningar som inte rapporterats i samband med pivotala studier kan inte utvärderas och är därför angivna som ”ingen känd frekvens”.

Tabell 1: Biverkningar som observerats i pivotala kliniska studier och/eller i samband med uppföljning efter marknadsintroduktion; grupperade enligt organsystem

<i>Organsystem</i>	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)	Sällsynt ($>1/10\ 000$, $<1/1\ 000$),	Mycket sällsynt ($<1/10\ 000$)	Ingen känd frekvens
<i>Immunsystemet</i>					Anafylaktisk chock
<i>Infektioner och infestationer</i>		Infektioner			
<i>Metabolism och nutrition</i>		Minskad aptit			
<i>Psykiska störningar</i>	Sömnlöshet	Agitation, ångest, depression, fientligt beteende, nervositet, paranoia, avvikande tankegångar	Hallucinationer		Läkemedelsberoende
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Huvudvärk	Yrsel, hypertoni, migrän, parestesier, dåsighet, svimning, tremor			
<i>Ögon</i>		Störningar i tårflödet, mydras			
<i>Hjärtat</i>		Palpitation			
<i>Blodkärl</i>		Vasodilatation Ortostatisk hypotension			
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>			Andningsdepression		Bronkospasm
<i>Njurar och urinvägar</i>			Urinretention		
<i>Magtarmkanalen</i>	Illamående	Buksmärtor, förstoppning, diarré, muntorrhet, dyspepsi, störningar i magtarmkanalen, flatulens, kräkningar			
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	Hyperhidros	Hudutslag			Angioödem
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>		Ryggsmärtor, muskuloskeletalt smärta			
<i>Allmänna</i>	Abstinens-	Asteni,			Abstinenssyndrom

<i>symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	syndrom, smärta	sjukdomskänsla, perifert ödem,			hos nyfödda
<i>Lever och gallvägar</i>			Levernekros hepatit		

Beskrivning av vissa särskilda biverkningar

Följande förteckning är en sammanfattning av övriga biverkningar som rapporterats efter marknadsintroduktion och som ansetts vara allvarliga eller betydande av annan orsak:

- I samband med felaktigt intravenöst bruk har lokala reaktioner, ibland septiska sådana (abscesser, cellulit), och potentiellt allvarlig akut hepatit samt andra infektioner (som pneumoni, endokardit) rapporterats (se avsnitt 4.4).
- Hos patienter med ett påtagligt drogberoende kan en behandlingsstart med buprenorfin ge en abstinenseffekt liknande den som är förknippad med naloxon.
- De allra vanligaste tecknen och symtomen på överkänslighet har varit hudutslag, urtikaria och klåda. Fall av bronkospasm, angioödem och anafylaktisk chock har också rapporterats (se avsnitt 4.3).
- Förhöjda transaminasvärden, hepatit, akut hepatit, cytolytisk hepatit, gulsot, hepatorenalt syndrom, hepatisk encefalopati och levernekros har förekommit (se avsnitt 4.4).
- Abstinenssyndrom hos nyfödda har rapporterats bland nyfödda barn till kvinnor som använt buprenorfin under graviditeten. Syndromet kan vara lindrigare än det som ses i samband med bruk av fullständiga μ -opioïdagonister och syndromstarten kan vara fördröjd. Abstinenssyndromets natur kan variera beroende på moderns missbrukshistoria (se avsnitt 4.6).
- svindel har rapporterats.

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 till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom

Det symtom som främst kräver behandling är andningsdepression till följd av den dämpande effekten på det centrala nervsystemet. Detta eftersom andningsdepressionen kan leda till andningsstillestånd och död. Preliminära symtom på överdosering kan också vara dåsighet, mios, hypotension, illamående, kräkningar och/eller talstörningar.

Behandling

Allmänna stödjande åtgärder ska vidtas, inklusive noggrann övervakning av patientens andning och hjärtfunktion. Symtomatisk behandling av andningsdepression ska sättas in, i enlighet med normala intensivvårdsåtgärder. Öppna luftvägar och andningshjälp eller ventilationskontroll måste säkerställas. Patienten skall flyttas till en avdelning med fullständiga resurser för återupplivning. Om patienten kräks ska försiktighet iakttas för att undvika aspiration av kräkningen.

Användning av en opioidantagonist (d.v.s. naloxon) rekommenderas, trots den måttliga effekten den kan ha för att häva andningssymtomen orsakade av buprenorfin jämfört med dess effekt på opioider med fullständig agonistisk effekt.

Den långvariga effekten av buprenorfin bör beaktas vid utvärderingen av hur pass lång behandlingstid som krävs för att häva effekterna av en överdos. Naloxon kan utsöndras snabbare än buprenorfin ur kroppen, vilket kan orsaka återkomst av tidigare motade symtom på överdosering med buprenorfin.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid opioidberoende

ATC-kod: N07BC01

Verkningsmekanism

Buprenorfin är en partiell opioidagonist/antagonist till μ (my)- och κ (kappa)-receptorerna i hjärnan. Dess funktion som opioid underhållsbehandling anses basera sig på dess långsamt reversibla koppling till μ -opioida receptorer, vilken under en längre period kan minimera drogbehovet hos opioidberoende patienter.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

Maximala plasmakoncentrationsvärden uppnås 90 minuter efter sublingual administrering och doskoncentrationsförhållandet är linjärt mellan 2 mg och 16 mg.

Distribution

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

Metabolism och eliminering

Buprenorfin metaboliseras via oxidation genom 14-N-dealkylering till N-dealkylbuprenorfin (även kallat norbuprenorfin), vilket sker via cytokrom P450 CYP3A4 och glukuronidkonjugering av modersubstansen samt den dealkylerade metaboliten. Norbuprenorfin är en μ (my)-agonist med svag egenaktivitet.

Buprenorfin hämmar inte enzymet CYP2C19 *in vitro*. Effekter på övriga läkemedelsmetaboliserande enzymer har inte studerats.

Elimineringen av buprenorfin är bi- eller tri-exponentiell, med en lång terminal elimineringsfas på 20 till 25 timmar, delvis beroende på reabsorption av buprenorfin efter intestinal hydrolys av det konjugerade derivatet.

Buprenorfin elimineras huvudsakligen i feces genom gallvägsutsöndring av de glukuronkonjugerade metaboliterna (70%), medan resten elimineras via urinen.

Nedsatt leverfunktion

I en klinisk studie bestämdes exponering för buprenorfin efter administrering av buprenorfin/naloxon 2,0 mg/0,5 mg sublinguala resorbibler till friska individer och till individer med varierande grad av nedsatt leverfunktion. Individer med mild 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

leverfunksjonsnedsättning (Child-Pugh klass C) hade 3,5-4-faldig ökning av plasmaexponeringen för buprenorfin.

5.3 Prekliniska säkerhetsoppgifter

Toxikologiska studier viser inte på några risiko avseende önskad farmakologiska effekter, toxicitet vid opprepa dosering, reproduktionseffekter, gentoxicitet eller karcinogenicitet.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpen

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

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Bliſter:

0,4 mg: 3 år

2 mg: 2 år

8 mg: 3 år

Plastburk:

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisninger

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

7 och 28 resoribletter i blisterförpackning (nylon/aluminium/uPVC) (0,4 mg, 2 mg och 8 mg resoribletter).

30 resoribletter i plastburk av polyeten (2 mg och 8 mg resoribletter).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisninger for destruksjon samt övrig hantering

Inga särskilda anvisninger.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Subutex 0,4 mg: 14275

Subutex 2 mg: 14276

Subutex 8 mg: 14277

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

1999-10-07 / 2007-03-30

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2021-06-17