

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Subutex 2 mg sublingvaltabletter
Subutex 8 mg sublingvaltabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder buprenorfinhydroklorid tilsvarende buprenorfinbase: 2 mg eller 8 mg

Hjelpestoff med kjent effekt: laktosemonohydrat

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Sublingvaltablett

2 mg: oval, hvit til kremfarget, flat tablett med med størrelsen 10 mm x 5 mm. Merket med B2 på den ene siden.

8 mg: oval, hvit til kremfarget, flat tablett med med størrelsen 14 mm x 7 mm. Merket med B8 på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Substitusjonsbehandling ved opiatavhengighet, i sammenheng med medisinsk, psykologisk og sosial behandling.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Behandling med Subutex sublingvaltablett er beregnet på voksne og barn over 15 år som har akseptert frivillig behandling av sin opioidavhengighet.

Forsiktighetsregler som skal tas før behandling

Før behandling innledes bør legen kjenne til buprenorfinns partielle agonistegenskaper til opiatreseptorene. Disse kan fremskynde et abstinenssyndrom hos opioidavhengige pasienter og det bør tas hensyn til typen opioidavhengighet (f.eks. opioid med lang eller kort virketid), tid siden siste opioidinntak og grad av opioidavhengighet. For å unngå fremskyndet seponering bør oppstart med Subutex gjøres når objektive og tydelige tegn på abstinens er åpenbare, f.eks. over 12 poeng på Clinical Opioid Withdrawal Scale (COWS).

- **For opioidavhengige stoffmisbrukere som ikke har gjennomgått avvenning:** Når Subutexbehandlingen starter bør den første dosen med buprenorfin gis når objektive tegn på abstinens oppstår, men ikke mindre enn 6 timer etter siste gang pasienten brukte opioider (f. eks. heroin eller kortidsvirkende opioider).
- **For pasienter som bruker metadon:** Før oppstart med Subutexbehandling skal metadondosen reduseres til maksimum 30 mg/dag. Subutex kan fremskynde symptomer på abstinens hos pasienter som er avhengige av metadon. Den første dosen med buprenorfin bør kun gis når

objektive tegn på abstinens oppstår og generelt ikke mindre enn 24 timer etter at pasienten tok forrige dose med metadon, pga. metadons lange halveringstid.

Leverfunksjonstester ved baseline og dokumentasjon på status for viral hepatitt er anbefalt før behandlingen startes. Pasienter som tester positivt for viral hepatitt, som samtidig bruker andre potensielle hepatotoksiske legemidler og/eller har eksisterende nedsatt leverfunksjon har en større risiko for leverskade. Jevnlige undersøkelser av leverfunksjonen er anbefalt (se pkt. 4.4).

Oppstart:

Anbefalt startdosen er 2-4 mg buprenorfin. En tilleggsdose på 2-4 mg buprenorfin kan gis på dag 1 avhengig av pasientens behov.

Dosejustering og vedlikehold:

Buprenorfindosen økes suksessivt i samsvar med den kliniske respons hos den individuelle pasienten og skal ikke overskride en døgndose på 24 mg. Doseringen titreres i henhold til en kontinuerlig vurdering av pasientens kliniske og psykologiske status. Vanligvis er en vedlikeholdsdose på 8-16 mg tilstrekkelig.

Dosereduksjon og avslutning av behandling:

Etter at en tilfredsstillende periode med stabilisering er oppnådd, kan dosen gradvis reduseres til en lavere vedlikeholdsdose. Hos noen pasienter kan man, når det vurderes som hensiktsmessig, avslutte behandlingen. Sublingvaltabletter med styrker på henholdsvis 2 mg og 8 mg, muliggjør en kontinuerlig nedtrapping av dosen. På grunn av muligheten for tilbakefall må pasientene følges opp etter avsluttet buprenorfinbehandling.

Spesielle populasjoner

Eldre

Sikkerhet og effekt av buprenorfin hos pasienter som er eldre enn 65 år, er ikke undersøkt.

Nedsatt leverfunksjon

Det anbefales lavere startdoser og en forsiktig dosetitrering hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2). Buprenorfin er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3).

Nedsatt nyrefunksjon

Endring i dosen buprenorfin er vanligvis ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Forsiktighet bør utvises dersom pasienten har alvorlig nedsatt nyrefunksjon, dette kan kreve dosejustering (kreatininclearance < 30 ml/min) (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Subutex er kontraindisert hos barn som er under 15 år (se pkt. 4.3).

Administrasjonsmåte

Administreres sublingvalt. Leger må informere pasientene om at den sublingvale administreringen er den eneste effektive og sikre administrasjonsmåten for dette legemidlet. Tabletten skal holdes under tungen til den løses opp, hvilket vanligvis skjer i løpet av 5 til 10 minutter. Tabletten skal ikke svelges, knuses eller tygges.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor buprenorfin eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Barn under 15 år

Alvorlig respiratorisk insuffisiens

Alvorlig nedsatt leverfunksjon

Akutt alkoholforgiftning eller *delirium tremens*.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Subutex sublingvaltabletter er kun godkjent til behandling av opioidavhengighet. Det er også anbefalt at behandlingen forskrives av en lege som sørger for omfattende oppfølging av de(n) opioidavhengige pasienten(e).

Feilbruk, misbruk og alternativ bruk

Buprenorfin kan brukes feil eller misbrukes på samme måte som andre lovlige eller ulovlige opioider. Noen risikoer ved feilbruk og misbruk inkluderer overdose, blodsmitte av virale eller lokaliserte infeksjoner, åndedrettsdepresjon og leverskade. Misbruk av buprenorfin av en annen enn den legemidlet er skrevet ut til, utgjør en tilleggsrisiko for at nye individer blir avhengige av buprenorfin som det primære legemiddelet for sitt misbruk. Dette kan skje dersom pasienten selv distribuerer legemidlet til ulovlig bruk eller legemidlet ikke er oppbevart på et sikkert sted, slik at det kan stjeles.

Ikke optimal behandling av pasienten med buprenorfin kan føre til legemiddelmisbruk hos pasienter, som igjen kan føre til overdose eller at behandlingen avsluttes. En pasient som er for lavt dosert med buprenorfin, kan begynne å egenbehandle de ukontrollerte abstinenssymptomene med opioider, alkohol eller andre sedativa/sovemidler som benzodiazepiner.

For å redusere risikoen for feilbruk, misbruk og alternativ bruk bør leger ta hensiktsmessige forhåndsregler når buprenorfin skrives ut og dispenseres, som f.eks. ved å unngå og skrive ut mange reiterasjoner tidlig i behandlingen og gjennomføre oppfølging av pasienten med gjentatte legetimer med klinisk oppfølging som er hensiktsmessig i forhold til pasientens stabilitetsnivå.

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

Samtidig bruk av Subutex og sedativa som benzodiazepiner eller lignende legemidler kan medføre sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og dødsfall. På grunn av disse risikofaktorene bør samtidig forskriving av disse sedativene være forbeholdt pasienter der andre behandlingsalternativer ikke er mulig. Dersom Subutex forskrives samtidig med sedativer, bør laveste effektive dose og kortest mulig behandlingstid benyttes.

Pasientene skal overvåkes nøye for tegn og symptomer på respirasjonsdepresjon og sedasjon. Gjør derfor pasienter og eventuelle omsorgspersoner oppmerksomme på disse symptomene (se pkt 4.5).

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.

Åndedrettsdepresjon:

Dødsfall er rapportert i forbindelse med samtidig administrasjon av buprenorfin og andre legemidler som gir sentralnervøs depresjon som f. eks. alkohol eller andre opioider. Potensielt fatal åndedrettsdepresjon kan oppstå dersom buprenorfin administreres til en person som ikke er avhengig av opioider, og som ikke har en toleranse mot opioideffekten.

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

Buprenorfin kan føre til alvorlig, mulig fatal, åndedrettsdepresjon hos barn som tar det ved et uhell. Beskytt barn slik at de ikke utsettes for dette.

CNS-depresjon

Buprenorfin kan gi døsighet, særlig i kombinasjon med alkohol eller midler med dempende effekt på sentralnervesystemet (som f.eks. benzodiazepiner, beroligende midler, sedative midler eller sovemidler) (se pkt. 4.5 og 4.7).

Avhengighet:

Buprenorfin er en partiell agonist på μ -opioid-reseptoren og gjentatt administrasjon gir opioidavhengighet. Studier på dyr og klinisk erfaring har vist at buprenorfin kan gi avhengighet, men i mindre grad enn morfin.

Rask seponering av behandling er ikke anbefalt da det kan lede til abstinenssyndrom, som kan ha et forsinket forløp.

Fremskyndet opioid abstinenssyndrom

Når behandling med Subutex settes i gang, er det viktig å være oppmerksom på at buprenorfin er en partiell agonist. Buprenorfin gitt sublingvalt kan fremskynde abstinenssymptomer hos opioidavhengige pasienter dersom det administreres før agonisteffekten fra nylig opioidbruk eller -misbruk har avtatt. For å unngå fremskyndet abstinens skal oppstart skje når objektive tegn og symptomer på moderat abstinens er tydelig (se pkt. 4.2).

Hepatitt og påvirkning av lever:

Tilfeller av akutt leverskade er rapportert hos opioidavhengige pasienter både ved kliniske forsøk og i rapporter etter markedsføring. Disse hendelsene varierer fra forbigående ikke-symptomatiske forhøyede nivåer av levertransaminaser til rapporter om tilfeller med cytolytisk hepatitt, leversvikt, levernekrose, hepatorenalt syndrom, hepatisk encefalopati og død. I mange av tilfellene kan allerede eksisterende uregelmessigheter i leverenzymene, genetisk sykdom, hepatitt B eller C virusinfeksjon, alkoholmisbruk, anoreksi, samtidig bruk av andre potensielle hepatotoksiske legemidler og pågående injeksjonsbruk av rusmidler være en forårsakende eller medvirkende årsak. Disse underliggende faktorene må vurderes før Subutex forskrives og under behandling. Når påvirkning av lever mistenkes, er videre biologisk og etiologisk vurdering nødvendig. Avhengig av funnene kan Subutex seponeres forsiktig slik at abstinenssymptomer unngås og for å forhindre at ulovlig rusmiddelbruk gjenopptas. Dersom behandlingen fortsettes, skal leverfunksjonen monitoreres nøye.

Nedsatt leverfunksjon

Effekten av nedsatt leverfunksjon på farmakokinetikken til buprenorfin ble evaluert i en studie etter markedsføring. Siden buprenorfin blir omfattende metabolisert i leveren, viste det seg at plasmanivået var forhøyet hos pasienter med moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon etter administrasjon av enkeltdose. Det anbefales lavere startdoser og en forsiktig dosetitrering hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Buprenorfin bør brukes med forsiktighet hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 5.2). Bruk av buprenorfin er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3).

Det anbefales å ta leverfunksjonsprøver ved baseline og dokumentasjon av viral hepatittstatus før behandling startes. Regelmessig monitorering av leverfunksjon anbefales. Pasienter bør monitoreres for tegn og symptomer på toksisitet eller overdose forårsaket av økte nivåer av buprenorfin.

Det er vist at buprenorfin øker trykket i galleveiene i tilsvarende grad som andre opioide analgetika, og bør derfor administreres med forsiktighet hos pasienter med svekket galleveifunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Kun en liten del av total clearance av buprenorfin går via renal eliminering (ca. 30 %), og dosejustering basert på nyrefunksjon er sjelden nødvendig. Buprenorfinmetabolitter akkumuleres hos pasienter med nyresvikt. Forsiktighet er anbefalt ved dosering til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min) (se pkt. 5.2).

Serotonergt syndrom

Samtidig administrering av Subutex 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 serotonerg syndrom mistenkes bør dosereduksjon eller seponering av behandlingen vurderes, avhengig av symptomenes alvorlighetsgrad.

Pasienter med laktoseintoleranse

Dette legemidlet inneholder laktose (se pkt. 6.1). Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, Lapp laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver sublingvaltablett, og er så godt som "natriumfritt".

Bruk hos ungdom

Pga. manglende data for bruk hos ungdom (alder 15-18 år) skal pasienter i denne aldersgruppen monitoreres mer nøye under behandling.

Generelle forsiktighetsregler ved administrering av opioider

Opioider kan gi ortostatisk hypotensjon hos oppegående pasienter.

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

Opioider skal brukes med forsiktighet til pasienter med hypotensjon, prostatisk hypertrofi eller uretral stenose.

Opioidindusert miose, endringer i bevissthetsnivå eller endringer i smertefølelsen som et symptom på sykdom kan forstyrre pasientevalueringen eller vanskeliggjøre diagnosen eller det kliniske forløpet av en samtidig sykdom.

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

Det er vist at opioider øker trykket i gallegangen og bør brukes med forsiktighet til pasienter med manglende eller skadet funksjon av gallegangen.

Opioider skal brukes med forsiktighet til eldre eller svekkede pasienter.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Buprenorfin skal ikke tas sammen med:

- alkohol eller medisiner som inneholder alkohol. Alkohol øker den sedative effekten av buprenorfin (se pkt. 4.7).

Subutex bør brukes med forsiktighet ved samtidig administrering med:

- sedativer som for eksempel benzodiazepiner eller lignende legemidler: Samtidig bruk av opioider og sedativer som benzodiazepiner eller lignende legemidler øker risikoen for sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og dødsfall på grunn av en additiv CNS-hemmende effekt. Dose og varighet ved samtidig bruk bør begrenses (se pkt. 4.4).
- andre substanser som kan gi sentralnervøs depresjon: Andre opioidderivater (f.eks. metadon, analgetika og hostedempende midler); visse antidepressiva, sederende H₁-reseptorantagonister, barbiturater, anxiolytika utover benzodiazepiner, neuroleptika, klonidin og beslektede substanser. Disse kombinasjonene øker den sentralnervøse depresjonen og den reduserte våkenheten kan gjøre bilkjøring og bruk av maskiner risikofylt.

- smertestillende opioider: Adekvat analgesi kan være vanskelig å oppnå når det administreres en opioid-fullagonist til pasienter som får buprenorfin. Potensialet for en overdose eksisterer også med en fullagonist, særlig når man prøver å overgå buprenorfins partielle agonisteffekt, eller når plasmanivåene av buprenorfin reduseres. Pasienter som har behov for både smertestillende og opioidavhengig behandling kan oppnå best behandling av tverrfaglige team som omfatter både spesialister på smerte og på opioidavhengig behandling.
- naltrekson: Dette er en opioidantagonist som kan blokkere de farmakologiske effektene av buprenorfin. For opioidavhengige pasienter som får behandling med buprenorfin, kan naltrekson gi symptomer på plutselig innsettende forlenget opioidabstinens. For pasienter som får naltrekson, kan den tilsiktede terapeutiske effekten av buprenorfin bli blokkert av naltrekson.
- 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).
- CYP3A4-hemmere: En interaksjonsstudie med buprenorfin og ketokonazol (en potent hemmer av CYP3A4) resulterte i økt C_{max} og AUC for buprenorfin (henholdsvis ca. 50 % og 70 %), og i noe mindre grad for metabolitten norbuprenorfin. Pasienter som får Subutex, bør monitoreres nøye og kan trenge en reduksjon av dosen dersom den kombineres med en potent CYP3A4-hemmer (f.eks. proteasehemmere som ritonavir, nelfinavir eller indinavir, eller antimykotiske stoffer i azolgruppen som ketokonazol og itraconazol eller makrolidantibiotika).
- CYP3A4-induserere: Samtidig bruk av CYP3A4-induktorer med buprenorfin kan redusere plasmakonsentrasjonen av buprenorfin, og potensielt føre til ikke-optimal behandling av opioidavhengighet med buprenorfin. Det anbefales at pasienter som får Subutex bør monitoreres nøye dersom CYP3A4-induserere (f.eks. fenobarbital, karbamazepin, fenytoin eller rifampicin) gis samtidig. Følgelig kan det være behov for å justere dosen av enten buprenorfin eller CYP3A4-indusereren.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet:

Sikkerheten ved bruk under graviditet er ikke klarlagt da erfaring fra mennesker er utilstrekkelig. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Buprenorfin skal kun brukes ved graviditet dersom den potensielle nytten ved behandling er større enn den potensielle risikoen for fosteret.

Brukt mot slutten av svangerskapet kan buprenorfin indukere respiratorisk depresjon hos den nyfødte, selv etter en kort tids administrering. Administrering over lang tid i løpet av de siste tre månedene av svangerskapet kan føre til et abstinenssyndrom hos det nyfødte barnet (f.eks. hypertoni, neonatal skjelving, neonatal rastløshet, myoklonus eller kramper). Dette syndromet er vanligvis forsinket med flere timer til flere dager etter fødsel. Pga. buprenorfins lange halveringstid bør det vurderes å overvåke den nyfødte over flere dager etter fødsel.

Amming:

Det er ukjent hvor mye buprenorfin som går over i morsmelk. Det er ikke klarlagt om barn som ammes påvirkes. Buprenorfin bør derfor ikke brukes under amming.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Buprenorfin kan påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner når det gis til pasienter som er avhengige av opioider. Subutex kan forårsake døsighet, svimmelhet eller svekket tankeevne, spesielt ved oppstart av behandling og dosejustering. Dersom det tas sammen med alkohol eller andre substanser som kan gi sentralnervøs depresjon, er effekten forventet å være mer uttalt (se pkt. 4.4 og 4.5). Pasienter bør være forsiktig med bilkjøring og bruk av farlige maskiner siden buprenorfin kan påvirke deres evne til å holde på med denne typen aktiviteter.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De mest vanlige bivirkningene som er rapportert, var de som var relatert til abstinenssymptomer (f.eks. insomni, hodepine, kvalme og hyperhidrose) og smerte.

Tabell med bivirkninger

Tabell 1 oppsummerer:

- bivirkninger rapportert fra pivotale kliniske studier. Frekvensen av mulige bivirkninger er listet opp under og er definert ved hjelp av følgende konvensjon: Svært vanlige ($> 1/10$), vanlige ($> 1/100$ til $< 1/10$).
- de mest vanlige bivirkningene rapportert etter markedsføring. Hendelser som oppstod i minst 1 % av rapportene fra helsepersonell og som var forventede, er inkludert. Frekvens av hendelser som ikke var rapportert i de pivotale studiene kan ikke estimeres og er listet som ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Tabell 1: <u>Bivirkninger sett i pivotale kliniske studier og /eller rapportert etter markedsføring, listet opp etter organklasser</u>			
Organklasser	Svært vanlige ($\geq 1/10$)	Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
<i>Infeksiøse og parasittære sykdommer</i>		Bronkitt Infeksjon Influensa Faryngitt Rhinitt	
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>		Lymfadenopati	
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>		Nedsatt appetitt	
<i>Psykiatriske lidelser</i>	Insomni	Opphisselse Angst Depresjon Fiendtlighet Nervøsitet Paranoia Unormale tanker	Legemiddelavhengighet
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	Hodepine	Svimmelhet Hypertoni Migrene Paraestesi Somnolens Synkope Skjelving	
<i>Øyesykdommer</i>		Tårevæskeforstyrrelser Mydriasis	
<i>Hjertesykdommer</i>		Palpitasjoner	
<i>Karsykdommer</i>		Vasodilatasjon	
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer,</i>		Hoste Dyspné	

<i>thorax og mediastinum</i>		Gjesping	
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	Kvalme	Abdominalsmerte Forstoppelse Diaré Munntørrhet Dyspepsi Gastrointestinalt ubehag Flatulens Tannproblemer Oppkast	
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>	Hyperhidrose	Utslett	
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>		Artralgi Smerter i ryggen Smerter i bein Muskelkrampe Myalgi Smerter i nakken	
<i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</i>		Dysmenoré	
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	Legemiddel-seponeringssyndrom Smerte	Asteni Smerter i brystet Frysninger Sykdomsfølelse Perifert ødem Pyreksi	Neonatalt legemiddel-seponeringssyndrom

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Følgende er et sammendrag av andre bivirkninger som er rapportert etter markedsføring og som er vurdert til å være alvorlig eller verdt å legge merke til:

- Ved intravenøst misbruk er det rapportert lokale reaksjoner, enkelte ganger septiske (abscess, cellulitt), og potensielt alvorlige akutte hepatitter og andre infeksjoner som pneumoni, endokarditt (se pkt. 4.4).
- Hos pasienter med tydelig legemiddelavhengighet kan initial administrasjon av buprenorfin gi en abstinenseffekt som ligner den som er assosiert med nalokson.
- De vanligste tegn og symptomer på overfølsomhet inkluderer utslett, urtikaria og pruritus. Tilfeller av bronkospasmer, angioødem og anafylaktisk sjokk er rapportert (se pkt. 4.3).
- Økning i transaminaser, hepatitt, akutt hepatitt, cytolytisk hepatitt, gulsott, hepatorenalt syndrom, hepatisk encefalopati og hepatisk nekrose har oppstått (se pkt. 4.4).
- Neonatalt legemiddel-seponeringssyndrom er rapportert hos nyfødte av kvinner som har fått buprenorfin under svangerskapet. Syndromet kan være mildere enn det som er sett med en μ -opioid fullagonist og kan være forsinket. Syndromets karakter kan variere avhengig av morens misbrukshistorikk (se pkt. 4.6).
- Hallusinasjoner, ortostatisk hypotensjon, urinretensjon og vertigo er rapportert.

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

Symptomer

Åndedrettsdepresjon, som et resultat av depresjon av sentralnervesystemet, er det viktigste symptomet som krever behandling ved overdose, fordi det fører til respirasjonsstans og død. Tidlige symptomer på overdose kan også inkludere somnolens, miose, hypotensjon, kvalme, oppkast og/eller taleforstyrrelser.

Behandling:

Generelle støttende tiltak bør igangsettes, inkludert tett monitorering av respiratorisk og hjerstatus for pasienten. Symptomatisk behandling av åndedrettsdepresjon, etterfulgt av standard akuttbehandling skal igangsettes. Man må forsikre seg om at det er åpne luftveier eller kontrollert ventilasjon. Pasienten bør overføres til et sted som har alle muligheter for gjenopplivning. Dersom pasienten kaster opp, må det forhindres at pasienten puster inn det som er kastet opp.

Bruk av en opioid antagonist (f.eks. nalokson) er anbefalt, på tross av den moderate effekten den kan ha på å reversere de respiratoriske symptomene av buprenorfin sammenlignet med dens effekt på fullagonist opioidmidler.

Buprenorfins lange virketid bør tas med i vurderingen når det bestemmes hvor lenge behandlingen må vare for å reversere effektene av en overdose. Symptomer på overdose av buprenorfin som tidligere var kontrollert, kan komme tilbake fordi nalokson kan skilles ut mye raskere enn buprenorfin.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler ved opioidavhengighet, ATC-kode N07BC01

Virkningsmekanisme

Buprenorfin er en partiell opioidagonist/antagonist som binder seg til μ (mu)- og κ (kappa)-reseptorene i hjernen. Effekten ved opioid vedlikeholdsbehandling tilskrives bl.a. langsomt reversibel binding til μ -reseptorene, noe som over en lang periode minimerer stoffbehovet til den opioidavhengige pasienten.

Klinisk effekt og sikkerhet

Buprenorfins partielle opioid-agonist/antagonist-egenskaper begrenser dets depressive effekter, særlig på kardia og respiratoriske funksjoner.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Ved peroralt inntak gjennomgår buprenorfin en førstepassasjemetabolisme i leveren og N-dealkylering og glukuronidering i tynntarmen. Peroral administrasjon av dette legemidlet er derfor ikke hensiktsmessig.

Maksimal plasmakonsentrasjonsverdier oppnås 90 minutter etter sublingval administrasjon og forholdet mellom maksimal plasmakonsentrasjon og dose er lineært mellom 2 mg og 16 mg.

Distribusjon

Absorpsjonen av buprenorfin følges av en rask distribusjonsfase med en halveringstid på 2 til 5 timer.

Biotransformasjon og eliminasjon

Buprenorfin metaboliseres oksidativt ved 14-N-dealkylering til N-desalkyl-buprenorfin (også kjent som norbuprenorfin) via CYP3A4, og ved glukuronidering av modersubstansen og den dealkylerte metabolitten. Norbuprenorfin er en μ -agonist med svak egenaktivitet.

Eliminasjonen av buprenorfin er bi- eller tri-eksponensiell, med en lang terminal elimineringsfase på 20 til 25 timer, delvis grunnet entero-hepatisk resirkulering (reabsorpsjon av buprenorfin etter intestinal hydrolyse av det konjugerte derivatet) og delvis på grunn av molekylets sterkt lipofile natur.

Buprenorfin elimineres hovedsakelig i faeces gjennom sekresjon i gallen av de glukuroniderte metabolittene (70 %), mens resten elimineres i urinen.

Spesielle populasjoner:

Eldre: Ingen farmakokinetiske data foreligger for bruk hos eldre.

Nedsatt nyrefunksjon: Renal eliminering spiller en forholdsvis liten rolle (ca. 30 %) i den totale clearance av buprenorfin. Ingen dosejustering er påkrevd ved nedsatt nyrefunksjon, men forsiktighet bør utvises hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon: Hepatisk eliminering spiller en forholdsvis stor rolle (ca. 70 %) i den totale clearance av buprenorfin, og effekten av buprenorfin kan bli forlenget hos pasienter med nedsatt hepatisk clearance. Lavere startdoser av buprenorfin og en forsiktig titrering av dosen kan være nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Buprenorfin er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksikologiske studier viser ingen risiko for menneske med hensyn på farmakologiske effekter, toksisitet ved gjentatt dosering, genotoksisitet eller karsinogenisitet.

Buprenorfin var ikke teratogent i dyreforsøk. I rotter forårsaket doser på 0,05 mg/kg pr dag og høyere, føtal vekstretardasjon. Høye doser (1 mg/kg pr dag og høyere) ga økt perinatal mortalitet i rotter. Postnatale atferdsforstyrrelser er også rapportert.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Laktosemonohydrat
Mannitol
Maisstivelse
Povidon
Sitronsyre
Natriumsitrat
Magnesiumstearat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

2 mg: 2 år
8 mg: 3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C. Oppbevares i originalpakningen.

6.5 Emballasje (type og innhold)

7 eller 28 tabletter i blisterpakninger av nylon/aluminium/uPVC.
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATESNUMMER (NUMRE)

2 mg: 98-3821
8 mg: 98-3822

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 17. januar 2000
Dato for siste fornyelse: 30. mars 2007

10. OPPDATERINGSDATO

31.05.2021