

14. februar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Subutex, depotinjektionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

09980

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Subutex

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Subutex 100 mg depotinjektionsvæske, opløsning

Hver fyldt sprøjte med 0,5 ml depotinjektionsvæske, opløsning, indeholder 100 mg buprenorphin.

Subutex 300 mg depotinjektionsvæske, opløsning

Hver fyldt sprøjte med 1,5 ml depotinjektionsvæske, opløsning, indeholder 300 mg buprenorphin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Depotinjektionsvæske, opløsning

Klar, viskøs, farveløs til gul til ravgul steril opløsning.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Subutex er beregnet som substitutionsbehandling mod opiodafhængighed som en del af et program omfattende medicinsk, social og psykologisk behandling til voksne i alderen 18 år og ældre, som har indvilliget i at blive behandlet mod opioidafhængighed.

**4.2 Dosering og administration**

Subutex må kun administreres af en sundhedsperson.

Dosering

Patienterne skal først gennemgå induktion og stabilisering ved at påbegynde et præparat indeholdende buprenorphin, som leverer, hvad der svarer til 8 til 24 mg/dag transmukosal buprenorphin, i mindst 7 dage. Dosering af og induktion med buprenorphinholdige præparater bør baseres på vejledningen i deres tilhørende produktinformationen.

Det anbefalede doseringsprogram efter induktion med et buprenorphinholdigt præparat er to indledende månedlige doser på 300 mg buprenorphin, efterfulgt af 100 mg buprenorphin én gang om måneden.

En vedligeholdelsesdosis på 300 mg buprenorphin én gang om måneden kan overvejes hos patienter, der tolererer 100 mg buprenorphin én gang om måneden, men ikke viser et tilfredsstillende klinisk respons, vist ved selvrapporteret ulovligt opioidbrug eller screeninger af urinprøver, der er positive for ulovligt opioidbrug.

I betragtning af den lange halveringstid bør Subutex depotinjektion administreres én gang om måneden med mindst 26 dage mellem injektionerne. Den maksimale dosis er 300 mg månedligt.

*Overgang af patienter i langtidsbehandling med transmukosal buprenorphin*

Patienter, der er i langtidsbehandling med transmukosal buprenorphin (8-24 mg/dag), og hvis sygdomssymptomer er kontrollerede, kan skiftes direkte over til Subutex depotinjektion (se figur 1 under pkt. 5.2 for en sammenligning af *steady-state* plasmakoncentrationerne mellem transmukosal buprenorphin og buprenorphin i depotform).

*Supplerende buprenorphin ved initiering af behandlingen*

Patienterne behøver generelt ikke ekstra dosering af buprenorphin ved initieringen af behandlingen med Subutex depotinjektion. Skulle det dog blive nødvendigt, kan der ordineres kortvarige ekstra doser af transmukosal buprenorphin på ikke over 8 mg/dag.

*Glemte doser*

Hvis en patient ikke har fået sin dosis, skal vedkommende have den næste dosis snarest muligt. Lejlighedsvise forsinkelser i doseringen, som ikke kan undgås, på op til 2 uger forventes ikke at have nogen klinisk signifikant påvirkning på behandlingens virkning.

*Behandlingsmål og afslutning*

Før behandling med Subutex påbegyndes, bør en behandlingsstrategi, herunder behandlingsvarighed og behandlingsmål, aftales med patienten. Under behandlingen bør der være hyppig kontakt mellem lægen og patienten for at evaluere behovet for fortsat behandling, overveje seponering og justere dosis efter behov. Der er ingen maksimal anbefalet varighed af vedligeholdelsesbehandling.

Når en patient ikke længere har brug for behandling med buprenorphin, kan det være tilrådeligt at trappe dosen gradvist ned for at forhindre abstinenssymptomer (se pkt. 4.4). Hvis Subutex bliver seponeret, bør der tages hensyn til dets depotkarakteristika (se pkt. 5.2), og patienten bør overvåges i adskillige måneder for abstinenstegn og -symptomer og behandles hensigtsmæssigt (se pkt. 5.2). Efter der er opnået *steady‐state*, kan patienter, der seponerer Subutex depotinjektion, have detekterbare plasma- og urinniveauer af buprenorphin i 12 måneder eller længere.

Specielle patientpopulationer

*Ældre*

Buprenorphins sikkerhed og virkning hos patienter over 65 år er ikke klarlagt.

Da ældre patienter kan have nedsat lever-, nyre- eller hjertefunktion og ledsagende sygdom eller få andre lægemidler, skal beslutningen om at ordinere Subutex depotinjektion tages med forsigtighed hos personer i alderen 65 år eller ældre, og disse patienter skal overvåges for tegn og symptomer på toksicitet eller overdosering.

*Nedsat leverfunktion*

Plasmaniveauerne er forhøjede ved moderat og svært nedsat leverfunktion sammenlignet med niveauerne hos raske personer (se pkt. 5.2). Subutex depotinjektion bør anvendes med forsigtighed hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2). Patienterne skal overvåges for tegn og symptomer på toksicitet eller overdosering forårsaget af forhøjede niveauer af buprenorphin (se pkt. 4.4). Subutex depotinjektion er kontraindiceret hos patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3).

*Nedsat nyrefunktion*

Modifikation af buprenorphin-dosen er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion. Der rådes til forsigtighed ved dosering af patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) (se pkt. 4.4 og 5.2).

*Pædiatrisk population*

Subutex’s sikkerhed og virkning er ikke klarlagt hos børn og unge under 18 år. Subutex bør ikke anvendes til børn og unge under 18 år.

Administration

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

Subutex må kun administreres som subkutan injektion i abdominalregionen af sundhedspersoner. Hver injektion bør kun administreres ved brug af den sprøjte og sikkerhedskanyle, der medfølger i æsken. For at undgå hudirritation skal der skiftes mellem forskellige injektionssteder, og alle fire kvadranter på abdomen skal anvendes, forudsat der er tilstrækkeligt subkutant væv.

Skal tages ud af køleskabet mindst 15 minutter før injicering af patienten, for at præparatet kan opnå stuetemperatur. Åbn ikke folieposen, før patienten er ankommet til klinikken.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Svært nedsat respirationsfunktion
* Svært nedsat leverfunktion
* Akut alkoholisme eller *delirium tremens*
* Samtidig brug af opioidantagonister (naltrexon, nalmefen) til behandling af alkohol- eller opioidafhængighed.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Risiko for alvorlig skade eller død i tilfælde af forkert administration

Subutex må ikke administreres intravenøst, intramuskulært eller intradermalt. Intravenøs injektion udgør en signifikant risiko for alvorlig skade eller dødsfald, da Subutex danner en solid masse ved kontakt med legemsvæsker. Okklusion, lokal vævsskade og tromboemboliske hændelser, herunder livstruende lungeemboli, kan opstå i tilfælde af intravenøs administration.

Utilsigtet intramuskulær eller intradermal administration kan øge sandsynligheden for alvorlige reaktioner på injektionsstedet. I nogle rapporter om tilfælde efter markedsføring har reaktioner på injektionsstedet omfattet absces, sårdannelse og nekrose. Nogle tilfælde førte til kirurgisk fjernelse af depotet, débridement, administration af antibiotika og seponering af Subutex depotinjektion. Alvorlige reaktioner på injektionsstedet skal evalueres og behandles hensigtsmæssig. Gennemgå injektionsteknikker nøje (se dokumentet Information til sundhedspersoner i indlægssedlen).

Forkert brug eller misbrug

Buprenorphin kan misbruges eller bruges forkert på samme måde som andre opioider, lovlige eller ulovlige. Nogle risici ved forkert brug og misbrug omfatter overdosering, spredning af blodbårne virusinfektioner eller lokaliserede infektioner, respirationsdepression og leverskade. Hvis buprenorphin misbruges af andre personer end den tilsigtede patient, er der derudover risiko for, at nye stofafhængige personer anvender buprenorphin som det primære stof til deres misbrug, og dette kan ske hvis lægemidlet distribueres til illegal brug, eller hvis lægemidlet ikke er tilstrækkeligt sikret mod tyveri.

Der er risiko for, at en patient, der er underdoseret med buprenorphin, kan selvmedicinere mod ukontrollerede abstinenssymptomer med opioider, alkohol eller andre sederende/hypnotiske midler, såsom benzodiazepiner.

Subutex injiceres som en opløsning. Efter injektion danner polyglactinpolymeren et depot, der indeholder buprenorphin. Efter den indledende dannelse af depotet frigives buprenorphin via diffusion fra og biodegradering af depotet. Der skal under hele behandlingsforløbet monitoreres klinisk for evidens på injektionsstedet for manipulering eller forsøg på at fjerne depotet. Derudover vil der stadig være en lille mængde Subutex tilbage i kanylen og den fyldte sprøjte efter administrationen, og disse skal bortskaffes på korrekt vis.

Smertebehandling

Under behandlingen med Subutex kan der opstå situationer, hvor patienter har behov for akut smertebehandling eller anæstesi (herunder regional-/lokalanæstesi). Patienter, der får Subutex, bør i videst muligt omfang behandles med non-opioide analgetika. Patienter, der har behov for opioidbehandling til analgesi, kan blive behandlet med en højaffinitets fuld agonist opioid-analgetikum under overvågning af en sundhedsperson med særlig opmærksomhed på vejrtrækningsfunktionen. Det kan være nødvendigt med højere doser for at opnå analgetisk virkning. Der er derfor en større risiko for toksicitet ved administration af opioider. Opioidbehandlingen bør gives af personer, der er specifikt uddannet i at anvende anæstetika og håndtere de respiratoriske virkninger af potente opioider og især i at etablere og opretholde åbne luftveje og give assisteret/kontrolleret ventilation.

Patienterne skal rådgives om vigtigheden af at instruere deres familie og nære venner i, at de i tilfælde af en nødsituation skal informere den behandlende sundhedsperson eller skadestuepersonalet om, at patienten er fysisk afhængig af et opioid, og at patienten er i behandling med Subutex.

Ovenstående vejledning gælder også for patienter, der har fået Subutexseponeret inden for de seneste 6 måneder.

Søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser

Opioider kan forårsage søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser, herunder central søvnapnø (CSA) og søvnrelateret hypoksæmi. Opioidbrug øger risikoen for CSA på en dosisafhængig måde. Hos patienter, der udviser CSA, skal reduktion af den totale opioiddosis overvejes.

Respirationsdepression

Der er rapporteret dødsfald, der skyldes respirationsdepression, især når buprenorphin blev anvendt i kombination med benzodiazepiner (se pkt. 4.5), eller når buprenorphin ikke blev anvendt i henhold til produktinformationen. Der er også rapporteret dødsfald i forbindelse med samtidig administration af buprenorphin og andre midler, der undertrykker centralnervesystemet, såsom alkohol, gabapentinoider (såsom pregabalin og gabapentin) eller andre opioider. Patienterne skal advares om de mulige farer ved selvadministration af benzodiazepiner eller andre CNS-undertrykkende midler, mens de får behandling med Subutex. Hvis buprenorphin tages af et barn eller bruges af en person, der ikke er afhængig af opioider, og som ikke tåler virkningen af opioider, kan der potentielt forekomme svær eller dødelig respirationsdepression.

Subutex bør anvendes med forsigtighed hos patienter med respirationsinsufficiens (f.eks. kronisk obstruktiv lungesygdom, bronkial astma, cor pulmonale, nedsat respiratorisk reserve, hypoksi, hyperkapni, allerede eksisterende respirationsdepression eller kyfoskoliose).

Risici ved samtidig administration af sederende midler, såsom benzodiazepiner eller beslægtede lægemidler

Samtidig administration af Subutex og sederende midler, såsom benzodiazepiner eller beslægtede lægemidler, kan føre til sedering, respirationsdepression, koma og død. På grund af disse risici er samtidig administration med disse sederende midler kun tilrådeligt hos patienter, for hvem der ikke findes andre behandlingsalternativer. Hvis samtidig administration af Subutex og sederende midler ikke desto mindre skønnes nødvendigt, bør den laveste effektive dosis af benzodiazepiner og CNS-undertrykkende midler bruges, og behandlingens varighed bør være så kort som mulig. Patienten skal monitoreres tæt for tegn og symptomer på respirationsdepression og sedering. Af denne grund er det yderst vigtigt at informere patienter og deres omsorgspersoner om disse symptomer (se pkt. 4.5).

CNS-undertrykkelse

Buprenorphin kan forårsage døsighed, især når det tages sammen med alkohol eller andre undertrykkere af centralnervesystemet, såsom benzodiazepiner, beroligende midler, sederende midler eller hypnotika (se pkt. 4.5 og 4.7). Der må ikke indtages alkoholiske drikke eller tages lægemidler indeholdende alkohol under behandlingen med Subutex. Samtidig administration af CNS-undertrykkende midler, andre opioider (analgetika og hostestillende midler), visse antidepressive stoffer, sederende H1-receptorantagonister, barbiturater, anxiolytika, neuroleptika, clonidin og beslægtede stoffer kræver medicinsk overvågning.

Serotoninsyndrom

Samtidig administration af Subutex og andre serotonerge midler, f.eks. MAO-hæmmere, selektive serotoningenoptagelseshæmmere (SSRI'er), serotonin-noradrenalin-genoptagelseshæmmere (SNRI'er) eller tricykliske antidepressive stoffer kan medføre serotoninsyndrom, der er en potentielt livstruende tilstand (se pkt. 4.5).

Hvis samtidig behandling med andre serotonerge midler er klinisk indiceret, tilrådes det at overvåge patienten grundigt, især ved påbegyndelse af behandlingen og øgning af dosis.

Symptomer på serotoninsyndrom kan omfatte ændret mental status, autonom ustabilitet, neuromuskulære anomalier og/eller gastrointestinale symptomer.

Hvis der er mistanke om serotoninsyndrom, bør dosisreduktion eller behandlingsophør overvejes, afhængigt af symptomernes sværhedsgrad.

Tolerance og opioidbrugsforstyrrelse (misbrug og afhængighed)

Buprenorphin er en partiel agonist på mu-opioidreceptoren. Dyreforsøg samt klinisk erfaring har vist, at buprenorphin kan føre til afhængighed, men i mindre grad end en fuld agonist (f.eks. morfin).

Tolerance, fysisk og psykisk afhængighed og opioidbrugsforstyrrelse kan udvikles ved gentagen administration af opioider som buprenorphin. Misbrug af buprenorphin kan resultere i en overdosering og/eller død. Risikoen for at udvikle opioidbrugsforstyrrelse øges hos patienter med en personlig eller slægtsanamnese (forældre eller søskende) af stofmisbrug (herunder alkoholmisbrug), hos nuværende tobaksbrugere eller hos patienter med en personlig anamnese med andre psykiske lidelser (f.eks. svær depression, angst og personlighedsforstyrrelser).

Før behandling med buprenorphin påbegyndes og under behandlingen bør behandlingsmål og en seponeringsplan aftales med patienten (se pkt. 4.2).

Patienter skal overvåges for tegn på stofsøgende adfærd (f.eks. for tidlige anmodninger om genopfyldning). Dette inkluderer gennemgang af samtidig brug af opioider og psykoaktive stoffer (som benzodiazepiner). For patienter med tegn og symptomer på opioidmisbrug bør konsultation med en afhængighedsspecialist overvejes.

Abstinenstegn og -symptomer

Lægemiddelabstinenssyndrom kan opstå ved pludseligt ophør af behandling eller dosisreduktion, typisk mildere end det, der ses med fulde agonister. I betragtning af den lange halveringstid for Subutex (43-60 dage) må det forventes, at abstinenstegn og -symptomer debuterer senere. Abstinenstegn og -symptomer er ikke blevet observeret i måneden efter seponering af Subutex.

Patienter, hvis behandling med Subutex seponeres, skal overvåges i adskillige måneder for abstinenstegn og -symptomer og behandles på passende vis.

Fremkaldelse af opioidabstinenssyndrom

Når behandlingen med Subutex depotinjektion påbegyndes, er det vigtigt at være opmærksom på buprenorphins partielle agonistprofil. Buprenorphinholdige lægemidler kan udløse abstinenssymptomer hos opioidafhængige patienter, når de administreres, før agonistvirkningerne fra nylig opioidanvendelse har fortaget sig. Verificer, at patienterne er blevet induceret med et buprenorphinholdigt præparat, før subkutan injektion af Subutex depotinjektion. For at undgå at udløse abstinenser, skal der udføres induktion, når der er objektive tegn og symptomer på lette til moderate abstinenser (se pkt. 4.2).

Hepatitis og leverlidelser

Der er ikke observeret tilfælde af svær eller akut leverskade, som indikerer alvorlig lægemiddelinduceret hepatotoksicitet, i pivotale kliniske studier for Subutex. Selvom der var intermitterende forhøjelser i ALAT og ASAT og isolerede stigninger i bilirubin, havde størstedelen af disse tilfælde sameksisterende faktorer for forhøjede leverenzymer, såsom hepatitis C, kronisk alkoholforbrug eller alkoholisk hepatitis/pancreatitis i anamnesen eller forhøjet LFT ved screening og/eller baseline. Der er rapporteret tilfælde af akut leverskade hos opioidafhængige patienter både i kliniske studier og i rapporter om uønskede hændelser efter markedsføring efter sublingual administration af buprenorphin. Spektret af anomalier spænder over forbigående asymptomatisk forhøjede levertransaminaser til rapporter om tilfælde af cytolytisk hepatitis, leversvigt, levernekrose, hepatorenalt syndrom, hepatisk encefalopati samt dødsfald. I mange tilfælde kan eksisterende leverenzymanomalier, genetisk sygdom, hepatitis B- eller hepatitis C-virusinfektion, alkoholmisbrug, anoreksi, samtidig anvendelse af andre potentielt hepatotoksiske lægemidler eller fortsat intravenøst stofmisbrug have spillet en kausal eller medvirkende rolle. Disse underliggende faktorer skal tages i betragtning inden ordinering af Subutex depotinjektion og under behandlingen. Hvis der er mistanke om en leverhændelse, skal der foretages en yderligere biologisk og ætiologisk vurdering. Afhængig af resultaterne kan lægemidlet seponeres varsomt for at forebygge abstinenssymptomer og for at modvirke, at patienten vender tilbage til stofmisbrug. Hvis behandlingen fortsættes, skal leverfunktionen overvåges nøje.

Det anbefales, at der foretages en baseline-leverfunktionstest og dokumentation af status for viral hepatitis, før behandling påbegyndes. Alle patienter bør med jævne mellemrum få foretaget leverfunktionstest.

Nedsat leverfunktion

Virkningen af nedsat leverfunktion på farmakokinetikken af Subutex er ikke blevet undersøgt. Virkningen af nedsat leverfunktion på farmakokinetikken af sublingual buprenorphin er blevet evalueret i et klinisk studie. Da buprenorphin i høj grad metaboliseres i leveren, var plasmaniveauerne af buprenorphin højere hos patienter med moderat og svært nedsat leverfunktion sammenlignet med raske personer (se pkt. 5.2). Subutex skal bruges med forsigtighed hos patienter med eksisterende, moderat nedsat leverfunktion, da plasmaniveauet af buprenorphin ikke kan sænkes hurtigt. Subutex er kontraindiceret hos patienter med eksisterende svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3).

Patienter med moderat nedsat leverfunktion, eller som udvikler moderat til svært nedsat leverfunktion under behandlingen med Subutex, skal overvåges i flere måneder for tegn og symptomer på toksicitet eller overdosering forårsaget af forhøjede buprenorphinniveauer. Leverfunktionen skal overvåges regelmæssigt under behandlingen (se pkt. 4.2 og 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Renal elimination spiller en relativt lille rolle (~ 30 %) i den totale clearance af buprenorphin og metabolitter. Derfor er en dosismodifikation baseret på nyrefunktionen ikke nødvendig. Buprenorphins metabolitter akkumulerer hos patienter med nyresvigt. Der rådes til forsigtighed ved dosering til patienter med svært nedsat nyrefunktion (CLcr <30 ml/min) (se pkt. 4.2 og 5.2).

Kliniske studier med Subutex omfattede ikke personer med nedsat nyrefunktion.

Hjerteelektrofysiologi

Produkter indeholdende buprenorphin har vist sig at være forbundet med QTc-forlængelse.

QTc-fund fra pivotale kliniske studier for Subutex gav ikke evidens for buprenorphin-induceret QT-forlængelse (se pkt. 5.1 Hjerteelektrofysiologi).

Tæt monitorering kan i følgende tilfælde være nødvendig:

* Patienter med bekræftede eller formodede EKG-forandringer (forlænget QT-interval på
* EKG’et) eller en elektrolytforstyrrelse, især kaliummangel (hypokaliæmi)
* En klinisk signifikant langsom hjerterytme (bradykardi)
* Behandling med visse lægemidler for arytmi (klasse I- og III-antiarytmika)

Generelle advarsler for brugen af opioider

Opioider kan fremkalde ortostatisk hypotension hos ambulante patienter.

Opioider kan øge trykket i cerebrospinalvæsken, hvilket kan forårsage krampeanfald. Opioider bør derfor anvendes med forsigtighed hos patienter, hvis anamnese inkluderer hovedskade, intrakranielle læsioner, andre tilstande, hvor cerebrospinalvæsketrykket kan være øget, eller krampeanfald.

Opioider skal anvendes med forsigtighed hos patienter med hypotension, prostatisk hypertrofi eller ureterstenose.

Opioidinduceret pupilforsnævring, ændringer i bevidsthedsniveauet og ændringer i smerteoplevelsen som symptom på sygdom kan påvirke udredningen af patienten eller sløre diagnosen eller det kliniske forløb af en samtidig sygdom.

Opioider bør anvendes med forsigtighed til patienter med myksødem, hypotyreoidisme eller binyrebarkinsufficiens (f.eks. Addisons sygdom).

Opioider har vist sig at øge trykket i galdegangen og bør anvendes med forsigtighed til patienter med dysfunktion af galdegangen.

Opioider bør bruges med forsigtighed til ældre eller svækkede patienter.

Selvmordsforsøg med opioider, overvejende i kombination med tricykliske antidepressive stoffer, alkohol og andre stoffer, der påvirker centralnervesystemet, er en del af det kliniske billede af stofafhængighed. Individuel udredning og behandlingsplanlægning, som kan inkludere indlæggelse, skal overvejes for patienter, som trods passende lægemiddelbehandling udviser ukontrolleret brug af ulovlige stoffer og vedvarende stærkt risikobetonet adfærd.

Der skal regelmæssigt indsamles urinprøver til screening for stoffer.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsstudier med Subutex.

Der skal udvises forsigtighed ved brug af Subutex sammen med:

*Alkoholiske drikke eller lægemidler, der indeholder alkohol*

Subutex bør ikke tages sammen med alkoholiske drikke eller lægemidler, der indeholder alkohol, da alkohol øger den sederende virkning af buprenorphin, og øger risikoen for respirationsdepression, udpræget sedering, koma og død (se pkt. 4.7)

*Sederende midler, såsom benzodiazepiner eller beslægtede lægemidler*

Samtidig brug af opioider med beroligende midler, såsom benzodiazepiner eller beslægtede lægemidler, øger risikoen for sedering, respirationsdepression, koma og død som følge af den additive undertrykkende virkning på CNS. Dosen og varigheden af samtidig brug bør begrænses (se pkt. 4.4).

*Gabapentinoider*

Samtidig brug af Subutex med gabapentinoider (gabapentin og pregabalin) kan resultere i respirationsdepression, hypotension, dyb sedation, koma eller død. Doseringen skal derfor overvåges tæt, og denne kombination skal undgås i tilfælde, hvor der er risiko for misbrug. Patienter skal advares om ikke at bruge gabapentinoider samtidigt med dette lægemiddel og kun ifølge lægens anvisninger (se pkt. 4.4).

*Andre hæmmere af centralnervesystemet, andre opioidderivater (f.eks. metadon, analgetika og hostestillende midler), visse antidepressive stoffer, sederende H1-receptorantagonister, barbiturater, anxiolytika ud over benzodiazepiner, neuroleptika, clonidin og beslægtede stoffer:* Disse kombinationer forstærker den hæmmende virkning på centralnervesystemet. Den nedsatte årvågenhed kan gøre det farligt at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

*Antikolinergika*

Samtidig administration af Subutex med antikolinergika eller lægemidler med antikolinerg virkning (f.eks. tricykliske antidepressiva, antihistaminer, antipsykotika, muskelafslappende midler, anti-Parkinson lægemidler) kan resultere i øgede antikolinerge bivirkninger.

*Opioidanalgetika*

Det kan være svært at opnå tilstrækkelig analgesi, når der administreres en fuld opioidagonist hos patienter, der får buprenorphin. Muligheden for overdosis er derfor til stede med en fuld agonist, især ved forsøg på at overvinde den partielle agonistvirkning af buprenorphin, eller når buprenorphins plasmaniveauer er faldende (se pkt. 4.4 ”Smertebehandling”).

*Naltrexon og nalmefen*

Naltrexon og nalmefen er opioidantagonister, der kan blokere buprenorphins farmakologiske virkning. Antagonisterne naltrexon og nalmefen kan forårsage forlængede og intense opioidabstinenssymptomer hos opioidafhængige patienter, som behandles med buprenorphin. Hos patienter, der behandles med naltrexon eller nalmefen, kan de tilsigtede terapeutiske virkninger ved administration af buprenorphin blokeres af naltrexon eller nalmefen.

*Serotonerge lægemidler*

Serotonerge lægemidler, f.eks. MAO-hæmmere, selektive serotoningenoptagelseshæmmere (SSRI'er), serotonin-noradrenalin-genoptagelseshæmmere (SNRI'er) eller tricykliske antidepressive stoffer, da risikoen for serotoninsyndrom, der er en potentielt livstruende tilstand, er øget (se pkt. 4.4).

*Monoaminooxidasehæmmere (MAO-hæmmere)*

Samtidig brug af monoaminooxidasehæmmere (MAO-hæmmere) kan forstærke virkningen af opioider, baseret på erfaring med morfin.

*CYP3A4-hæmmere*

Virkningerne ved samtidigt administrerede CYP3A4-hæmmere på buprenorphineksponering hos personer behandlet med Subutex er ikke blevet undersøgt, og virkningerne kan afhænge af administrationsvejen. Et interaktionsstudie med sublingual buprenorphin med ketoconazol (en potent hæmmer af CYP3A4) førte til øget Cmax og AUC af buprenorphin (hhv. ca. 50 % og 70 %) og i mindre grad af metabolitten norbuprenorphin. Injektionen af burprenorphin undgår *first-pass*-virkninger, og CYP3A4-hæmmere (f.eks. proteasehæmmere såsom ritonavir, nelfinavir eller indinavir, azol-svampemidler såsom ketoconazol, fluconazol eller itraconazol, makrolidantibiotika eller grapefrugtjuice) forventes derfor at have en mindre virkning på buprenorphinmetabolismen, når de administreres sammen med Subutex , end når de administreres sammen med sublingual buprenorphin. Ved skift fra sublingual buprenorphin til Subutex kan patienter, der får kontinuerlig behandling med en CYP3A4-hæmmer, have behov for overvågning for at sikre, at buprenorphinniveauerne i plasma er tilstrækkelige. Patienter, som allerede får Subutex, og som påbegynder behandling med en CYP3A4-hæmmer, skal overvåges for tegn og symptomer på en overdosering. Hvis en patient samtidigt behandles med Subutex og en CYP3A4-hæmmer og stopper med at tage CYP3A4-hæmmeren, skal patienten overvåges for abstinenssymptomer.

*CYP3A4-induktorer*

Virkningen af samtidigt administrerede CYP3A4-induktorer på buprenorphineksponeringen hos personer, der behandles med Subutex, er ikke undersøgt. CYP3A4-induktorer kan øge metabolismen af buprenorphin, hvilket fører til nedsatte niveauer af buprenorphin. Da injektionen af buprenorphin undgår *first-pass*-virkninger, forventes CYP3A4-induktorer (f.eks. phenobarbital, carbamazepin, phenytoin eller rifampicin) derfor at have en mindre virkning på buprenorphinmetabolismen, når de administreres sammen med Subutex depotinjektion, end når de administreres sammen med sublingual buprenorphin. Ved skift fra sublingual buprenorphin til Subutex bør patienter, der får kontinuerlig behandling med en CYP3A4-induktor, overvåges for at sikre, at buprenorphinniveauerne i plasma er tilstrækkelige. Patienter, som allerede får Subutex og påbegynder behandling med en CYP3A4-induktor, skal overvåges for abstinenstegn og -symptomer. Hvis en patient behandles med Subutex og en CYP3A4-induktor samtidigt og stopper med at tage CYP3A4-induktoren, skal patienten overvåges for symptomer på overdosering.

*UGT1A1-hæmmere*

UGT1A1‑hæmmere kan muligvis påvirke den systemiske eksponering for buprenorphin.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er til dags dato begrænset erfaring med brugen af buprenorphin hos gravide kvinder. Dyrestudier med Subutex har vist reproduktionstoksicitet hovedsageligt på grund af hjælpestoffet N-methyl-2-pyrrolidon (NMP) (se pkt. 5.3).

Subutex må ikke bruges under graviditet, medmindre behandlingen med buprenorphin er nødvendig som følge af kvindens kliniske tilstand.

Buprenorphin krydser nemt den placentale barriere og kan forårsage respirationsdepression hos nyfødte. Kronisk eksponering for buprenorphin under graviditeten kan forårsage abstinenssyndrom hos nyfødte (f.eks. hypertoni, neonatal tremor, neonatal agitation, myoklonus eller krampeanfald). Syndromet er almindeligvis forsinket fra adskillige timer til flere dage efter fødslen.

På grund af buprenorphins lange halveringstid bør neonatal overvågning i adskillige dage overvejes i slutningen af graviditeten for at forebygge risikoen for respirationsdepression eller abstinenssyndrom hos nyfødte.

Opioidafhængige kvinder, der får vedligeholdelsesbehandling med buprenorphin, kan få behov for ekstra analgesi under fødslen. Anvendelse af buprenorphin inden fødslen kan føre til respirationsdepression hos den nyfødte. Den nyfødte skal overvåges nøje for tegn på respirationsdepression.

Amning

Buprenorphin og dets metabolitter udskilles i modermælken.

Der bør udvises forsigtighed, når Subutex administreres til en ammende kvinde. Barnets udviklings- og sundhedsmæssige fordele ved amning skal tages i betragtning sammen med moderens kliniske behov for Subutex og de mulige bivirkninger for det ammede barn fra lægemidlet eller fra moderens underliggende tilstand.

Ammende kvinder, der tager buprenorphin-præparater, skal rådes til at overvåge spædbarnet for øget døsighed og vejrtrækningsbesvær.

Fertilitet

Der er ingen data om buprenorphins virkning på human fertilitet. Der er i dyrestudier med buprenorphin observeret negativ virkning på fertilitet (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Mærkning.

Subutex påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner, når det administreres til opioidafhængige patienter. Subutex kan forårsage døsighed, svimmelhed og nedsat tankeaktivitet, især i starten af behandlingen og ved dosisjusteringer. Denne virkning kan være mere udtalt, hvis det bruges sammen med alkohol eller CNS-hæmmende midler (se pkt. 4.4 og 4.5).

Patienterne skal advares mod at betjene farlige maskiner, herunder biler, indtil de er rimeligt sikre på, at buprenorphinbehandling ikke påvirker deres evne til at udføre sådanne aktiviteter.

**4.8 Bivirkninger**

Sammenfatning af sikkerhedsprofil

De mest almindeligt rapporterede bivirkninger i de pivotale kliniske studier for buprenorphin sublinguale tabletter var forstoppelse og symptomer, der almindeligvis forbindes med opioidafvænning (f.eks. insomni, hovedpine, kvalme, hyperhidrose og smerter). Nogle rapporterede tilfælde af krampeanfald, opkastning, diarré og forhøjede leverfunktionsværdier blev vurderet som alvorlige.

Hyppigheden af de bivirkninger, der er observeret i løbet af de pivotale kliniske studier med Subutex, svarer til dem, der er rapporteret for buprenorphin sublinguale tabletter, med undtagelse af reaktioner på injektionsstedet (f.eks. erytem, induration, smerter og pruritus).

Tabel over bivirkninger

De bivirkninger, der skyldes behandling med buprenorphin, fremgår af nedenstående tabel. Tabellen er baseret på de bivirkninger, der blev rapporteret i løbet af de kliniske studier og/eller er indberettet efter markedsføringen.

Alle bivirkningerne er angivet i henhold til systemorganklasse: Meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000), meget sjælden (< 1/10.000) og ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Bivirkningerne er angivet i rækkefølge efter alvorlighed inden for hver hyppighedsgruppe. De mest alvorlige er angivet først.

Hyppigheden af de bivirkninger, der er indberettet efter markedsføringen, kan ikke bestemmes, da de stammer fra spontane indberetninger. Derfor er hyppigheden af disse bivirkninger anført som ”Ikke kendt”.

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Meget almindelig** | | | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Meget sjælden** | |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** |  | | | Bronkitis  Infektion  Influenza  Pharyngitis  Rhinitis | Cellulitis på injektionsstedet\*  Infektion på injektionsstedet\* |  | |
| **Blod og lymfesystem** |  | | | Lymfadenopati |  |  | |
| **Immunsystemet** |  | | |  |  | Anafylaktisk shock  Angioødem (Quinckes ødem) | |
| **Metabolisme og ernæring** |  | | | Manglende appetit |  |  | |
| **Psykiske forstyrrelser** | Insomni | | | Agitation  Angst  Depression  Fjendtlighed  Nervøsitet  Paranoia  Unormal tankevirksomhed | Hallucinationer |  | |
| **Nervesystemet** | Hovedpine | | | Letargi\*  Sedation\*  Vertigo  Svimmelhed  Hypertoni  Migræne  Paræstesi  Somnolens  Synkope  Tremor |  |  | |
| **Øjne** |  | | | Tåreflådforstyrrelse  Mydriasis |  |  | |
| **Hjerte** |  | | | Forlænget QT-interval på EKG’et.  Palpitationer |  |  | |
| **Vaskulære sygdomme** |  | | | Ortostatisk hypotension  Vasodilatation |  |  | |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |  | | | Næseflåd  Hoste  Dyspnø  Gaben | Respirationsdepression | Bronkospasme | |
| **Mave-tarm-kanalen** | Kvalme | | | Forstoppelse  Diarré  Mundtørhed  Dyspepsi  Sygdomme i mave-tarm-kanalen  Flatulens  Dentale lidelser  Opkastning  Mavesmerter |  |  | |
| **Lever og galdeveje** | |  |  | | Hepatisk nekrose  Hepatitis | |  |
| **Hud og subkutane væv** | Hyperhidrose | | | Udslæt |  |  | |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |  | | | Artralgi  Rygsmerter  Knoglesmerter  Muskelspasmer  Myalgi  Nakkesmerter |  |  | |
| **Det reproduktive system og mammae** |  | | | Dysmenoré |  |  | |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** | Asteni  Lægemiddelabstinenssyndrom  Smerter | | | Træthed\*  Erytem på injektionsstedet\*  Induration på injektionsstedet\*  Smerter på injektionsstedet\*  Pruritus på injektionsstedet\*  Brystsmerter  Kulderystelser  Utilpashed  Perifert ødem  Pyreksi | Blåt mærke på injektionsstedet\*  Hævelse på injektionsstedet\* |  | |
| **Undersøgelser** |  | | | Forhøjede leverenzymer\*† |  |  | |

\*Bivirkninger observeret i løbet af pivotale kliniske studier med Subutex depotinjektionsvæske, opløsning

†Termen ‘forhøjede leverenzymer’ inkluderer stigninger i ALAT, ASAT, GGT, basisk fosfatase og/eller bilirubin. Der var ingen tilfælde af svær lægemiddelinduceret leverskade.

Beskrivelse af andre udvalgte bivirkninger

Følgende er et resumé af andre bivirkningsrapporter efter markedsføring, der omfatter andre buprenorphinholdige præparater og betragtes som alvorlige eller på anden måde bemærkelsesværdige:

Hos patienter med udtalt lægemiddelafhængighed kan initial administration af buprenorphin forårsage et lægemiddelabstinenssyndrom svarende til det abstinenssyndrom, der er beskrevet for naloxon, hvis det administreres, før agonistvirkningerne fra nylig opioidanvendelse eller -misbrug har fortaget sig (se pkt. 4.2 og 4.4).

Der er indberettet neonatalt lægemiddelabstinenssyndrom hos nyfødte, hvis mødre har fået buprenorphin under graviditeten. Dette syndrom kan være mildere og mere langtrukkent end det abstinenssyndrom, der ses fra en ren µ-opioidagonist. Syndromets natur kan variere afhængigt af moderens historik for tidligere brug af stoffer (se pkt. 4.6).

*Stofafhængighed*

Gentagen brug af buprenorphin kan føre til stofafhængighed, selv ved terapeutiske doser. Risikoen for afhængighed kan variere afhængigt af en patients individuelle risikofaktorer, dosis og varighed af opioidbehandling (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen  
Axel Heides Gade 1  
2300 København S  
www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Der er risiko for overdosering hos både patienter og personer, som ikke er i behandling, men som kommer i kontakt med lægemidlet ved misbrug eller utilsigtet eksponering.

Symptomer

Respirationsdepression med oprindelse i centralnervesystemet er det primære symptom, som kræver indgriben i tilfælde af overdosering, da det kan forårsage åndedrætsstop og død (se pkt. 4.4). Præliminære symptomer på akut overdosering kan også inkludere kraftig svedtendens, somnolens, miosis, hypotension, kvalme, opkastning og/eller taleforstyrrelser.

Behandling

Der skal iværksættes generelle støtteforanstaltninger, herunder nøje overvågning af patientens respiratoriske og kardielle funktion. Symptomatisk behandling af respirationsdepression og standardprocedurer for intensiv behandling skal iværksættes. Der skal sikres frie luftveje og assisteret eller kontrolleret ventilation. Patienten skal overføres til et sted, hvor der er udstyr til genoplivning.

Ved opkastning skal der tages forholdsregler for at undgå aspiration af opkastet.

Anvendelse af en opioidantagonist (dvs. naloxon) anbefales på trods af den beskedne virkning, den kan have på at reversere respirationssymptomerne af buprenorphin, i forhold til stoffets virkninger på fulde opioidagonister.

Ved administration af naloxon skal den lange varighed af buprenorphins virkning og depotegenskaberne for formuleringen af Subutex tages i betragtning ved fastlæggelse af behandlingsvarigheden og den medicinske overvågning, der er nødvendig for at reversere virkningen af en overdosering. Naloxon kan elimineres hurtigere end buprenorphin, hvilket medfører, at tidligere kontrollerede symptomer på en overdosering af buprenorphin vender tilbage. En kontinuerlig infusion kan derfor være nødvendig. Hvis en infusion ikke er mulig, kan gentagen administration af naloxon være nødvendig. Der kan indledningsvis administreres doser på op til 2 mg naloxon, der gentages hver 2.-3. minut, indtil der opnås et tilfredsstillende respons. Den initiale dosis må ikke overstige 10 mg. Infusionshastighederne skal justeres i henhold til patientens reaktion.

Klinisk personale skal tage den mulige rolle og det mulige bidrag fra buprenorphin, andre opioider og andre CNS-undertrykkende lægemidler med i betragtning ved en patients kliniske fremtoning.

**4.10 Udlevering**

A§4 (kopieringspligtigt)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Terapeutisk klassifikation: Andre lægemidler med virkning på nervesystemet, lægemidler, der bruges til afhængighedsforstyrrelser, lægemidler, der bruges mod opioidafhængighed.

ATC‑kode: N 07 BC 01.

Virkningsmekanisme

Buprenorphin er en partiel agonist i mu-opioidreceptoren og en antagonist i kappa-opioidreceptoren. Dets aktivitet ved opioidvedligeholdelsesbehandling tilskrives dets langsomt reversible egenskaber med mu-opioidreceptorerne, hvilket over en længere periode muligvis kan reducere den opioidafhængige patients behov for opioider.

Farmakodynamisk virkning

*Hjerteelektrofysiologi*

Der blev lavet serielle ekg’er efter en enkelt dosis og ved *steady-state* for at vurdere indvirkningen af Subutex depotinjektion på QT-intervallet i fem kliniske studier, herunder fase III-studiet. I et fase III-studie havde syv forsøgspersoner en stigning i QTc fra baseline på over 60 msek på hvilket som helst tidspunkt [2/203 forsøgspersoner (1,0 %) i 300 mg/100 mg-gruppen og 5/201 forsøgspersoner (2,0 %) i 300 mg/300 mg-gruppen], og én forsøgsperson i 300 mg/300 mg-gruppen havde et QTc på over 500 msek.

Disse QTc-fund var alle sporadiske og forbigående, og ingen af dem medførte afvigende ventrikelrytme. En gennemgang af ekg’er og bivirkningsdata gav ingen evidens for buprenorphin-induceret QT-forlængelse, synkope, krampeanfald, ventrikulær takykardi eller ventrikelflimren.

En farmakokinetisk/farmakodynamisk analyse af QT-data og buprenorphin plasmakoncentrationer fra over 11.900 ekg-observationer hos over 1.100 forsøgspersoner med opioidbrugsforstyrrelse, som blev behandlet med Subutex depotinjektion ved doser fra 20 til 300 mg estimerede en ikke-positiv hældning, hvilket ikke tyder på en koncentrationsafhængig forlængelse af QTc-intervallet.

Klinisk virkning og sikkerhed

Virkningen og sikkerheden af Subutex ved behandling af opioidafhængighed blev evalueret i et pivotalt, fase III, 24 ugers, randomiseret, dobbeltblindet placebokontrolleret multicenterstudie af behandlingssøgende patienter med moderat til svær opioidafhængighed. I dette studie blev 504 patienter randomiseret til en af de følgende doseringsprogrammer: 6 doser på 300 mg én gang månedligt (300/300 mg, 201 personer), 2 doser på 300 mg én gang månedligt, efterfulgt af 4 doser på 100 mg én gang månedligt (300/100 mg, 203 personer) eller 6 subkutane injektioner af volumenmatchet placebo én gang månedligt (100 personer). Alle patienter fik manualvejledt psykosocial støtte mindst én gang om ugen. Før den første dosis blev personerne induceret og dosisstabiliseret med 8/2 til 24/6 mg buprenorphin/naloxon sublingualfilm dagligt i mindst 7 dage. Efter randomisering var supplerende dosering med sublingual buprenorphin ikke tilladt. Ud af de 504 randomiserede patienter gennemførte 64 % (129/201) af personerne i gruppen med 300/300 mg og 62 % (125/203) af personerne i gruppen med 300/100 mg studiet sammenlignet med 34 % (34/100) personer i placebogruppen. Målinger af virknings- og sikkerhedsudfald blev vurderet ved ugentlige besøg. Afholdenhed blev vurderet på basis af urinscreeninger for opioider i kombination med selvrapportering af ulovligt opioidbrug. Manglende urinprøveresultater og/eller selvrapportering blev talt som positive for ulovlige opioider.

Studiet opfyldte det primære endepunkt for superioritet i forhold til placebo med hensyn til patienternes procentvise afholdenhed fra opioidbrug, defineret som procentdelen af hver patients negative urinprøver og selvrapportering af ulovligt opioidbrug fra uge 5 til uge 24 (tabel 1). Andelen af patienter, der opnåede behandlingssucces (defineret som patienter med ≥ 80 % opioidfrie uger) var statistisk signifikant højere i begge grupper, der fik Subutex depotinjektion, sammenlignet med placebogruppen. Der blev ikke observeret nogen klinisk signifikante forskelle mellem de grupper, der modtog aktivt lægemiddel. Abstinenser og trang blev undertrykt i studieperioden.

**Tabel 1 Primære og vigtigste sekundære endepunkter for virkning i et pivotalt, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase III‑studie hos patienter med moderat til svær opioidafhængighed**

|  | **Subutex depotinjektion**  **300/100** **mg**  **(n=194)** | **Subutex depotinjektion**  **300/300** **mg**  **(n=196)** | **Placebo**  **(n=99)** |
| --- | --- | --- | --- |
| **Procentdel afholdenhed (opioidfrie uger)** | | | |
| Gennemsnit (SD) | 42,7 %  (38,50 %) | 41,3 %  (39,66 %) | 5,0 % (16,98 %) |
| p-værdi | < 0,0001 | < 0,0001 | - |
| **≥ 80 % afholdenhed (opioidfrie uger) (respondent)** | | | |
| Behandlingssucces\* | 28,4 % | 29,1 % | 2,0 % |
| p-værdi | < 0,0001 | < 0,0001 | - |

\*Behandlingssucces blev defineret som alle personer med ≥ 80 % af urinprøverne negative for opioider kombineret med negative selvrapporteringer af ulovlig brug af opioider fra uge 5 til uge 24. En ”respitperiode” blev anvendt for uge 1 til og med uge 4 for at give patienterne en mulighed for at stabilisere behandlingen.

I dette 24-ugers studie var administration af Subutex depotinjektion sammenlignet med placebo forbundet med en forbedret sundhedsstatus, øget beskæftigelse, nedsat forbrug af sundhedsressourcer og en øget lægemiddeltilfredshed (88 % versus 46 % for placebo ved uge 25).

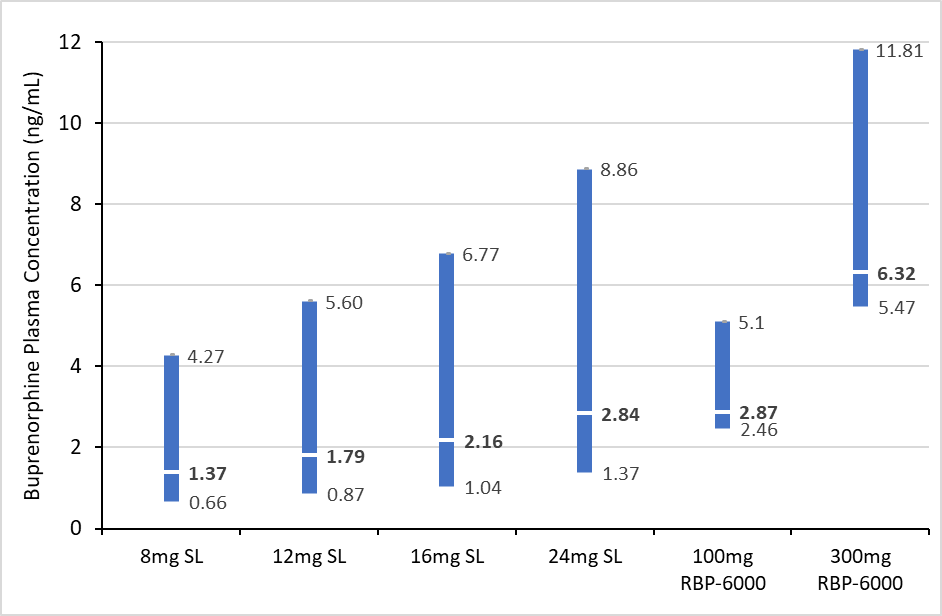
Et langvarigt, åbent, multicenter, fase III-sikkerhedsstudie blev udført med behandlingssøgende patienter til vurdering af sikkerheden og tolerabiliteten på langt sigt af Subutex depotinjektion. Studiet inkluderede 669 patienter med moderat til svær opioidafhængighed: 412 *de-novo*-personer (ikke tidligere behandlet med Subutex) og 257 personer, der overgik fra det tidligere studie (300/100 mg-gruppen: 112 personer, 300/300 mg-gruppen: 113 personer, placebogruppen: 32 personer). Alle personer fik mindst 1 dosis af Subutex depotinjektion 300 mg, efterfulgt af fleksible, månedlige doseringer med 100 mg eller 300 mg med i alt 12 injektioner (*de novo*) eller 6 injektioner (personer, der overgik fra tidligere studie). 406 personer gennemførte studiet. Få personer (2,2 % i alt) blevet trukket ud af studiet som følge af en uønsket hændelse. Fortsat dosering med Subutex depotinjektion ved behandling op til 12 måneder viste vedvarende virkning. Retentionsrater efter 12 måneder var 50,5 % for deltagere behandlet med Subutex depotinjektion i de kombinerede randomiserede, dobbeltblindede og åbne studier, og 69,3 % af deltagerne var afholdende ved slutningen af 12 måneders behandling.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Efter subkutan injektion af Subutex blev der observeret en initial buprenorphin-top, og median Tmax indtrådte 24 timer efter injektion. Efter den initiale buprenorphin-top faldt plasmakoncentrationen af buprenorphin gradvist til et plateau. *Steady-state* blev nået efter 6 måneder. Gennemsnitlige niveauer af buprenorphin i plasma ved gennemsnitlig værdi (Cavg), maksimumværdi (Cmax) og minimumværdi (Ctrough) ved *steady-state* er vist i figur 1 sammenlignet med transmukosal buprenorphin.

Figur 1 Sammenligning af plasmaeksponeringen af buprenorphin ved *steady-state* mellem transmukosal buprenorphin og Subutex depotinjektion ved minimums- (Ctrough), gennemsnits- (Cavg) og maksimumsniveauer (Cmax)



SL: sublingual; PR: depotformulering

Hver stolpe viser det geometriske gennemsnit for buprenorphins minimumskoncentration (bund), gennemsnitlig plasmakoncentration (hvid markering) og maksimal plasmakoncentration (top).

Ved *steady-state* ligger de plasmakoncentrationer af buprenorphin, der blev opnået med 100 mg-vedligeholdelsesdosen, inden for det område, der blev opnået med transmukosal behandling. Topkoncentrationer kan være lavere, mens de gennemsnitlige og laveste koncentrationer kan være højere (se figur 1). Disse niveauer skal tages med i betragtning ved skift af en patient i etableret langtidsbehandling med transmukosal buprenorphin til Subutex depotinjektion.

Fordeling

Buprenorphin er cirka 96 % proteinbundet, primært til alfa- og beta-globuliner.

Biotransformation

Buprenorphin metaboliseres til dets primære metabolit, norbuprenorphin, hovedsageligt af CYP3A4 og i mindre grad af CYP2C8. Norbuprenorphin kan yderligere gennemgå glukuronidering. Det er påvist, at norbuprenorphin bindes til opioidreceptorer *in vitro*. Det er imidlertid ikke blevet undersøgt klinisk for opioidlignende aktivitet.

Subkutan administration af buprenorphin fører til signifikant lavere plasmakoncentrationer af norbuprenorphin-metabolitten sammenlignet med administration af sublingual buprenorphin, som følge af at *first-pass*-metabolismen undgås. Dette underbygges af et lavere norbuprenorphin-til-buprenorphin AUC-ratio (0,20 til 0,40) efter subkutan administration sammenlignet med sublingual administration (0,70 til 2,11).

Elimination

Den tilsyneladende terminale plasmahalveringstid af buprenorphin efter subkutan administration af Subutex var i intervallet fra 43 til 60 dage som følge af den langsomme frigivelse af buprenorphin fra det subkutane depot.

Et massebalancestudie af buprenorphin givet som en intravenøs infusion hos mennesker viste fuldstændig genindvinding af radioaktivt mærke i urin (30 %) og fæces (69 %) indsamlet op til 11 dage efter dosering. Der blev gjort rede for næsten hele dosen i form af buprenorphin, norbuprenorphin og to uidentificerede buprenorphinmetabolitter. I urinen var størstedelen af buprenorphin og norbuprenorphin konjugeret (buprenorphin: 1 % frit og 8,4 % konjugeret, norbuprenorphin: 2,7 % frit og 8,8 % konjugeret). I fæces var næsten alt buprenorphin og norbuprenorphin frit (buprenorphin: 33 % frit og 4,8 % konjugeret, norbuprenorphin: 21 % frit og 2,1 % konjugeret).

Et studie, der vurderede eksponeringen for buprenorphin 22 til 38 måneder efter den sidste depotinjektion med Subutex indikerede, at buprenorphin potentielt kunne detekteres i plasma og urin over den tidsperiode. Buprenorphinkoncentrationerne i plasma var ved detektion under niveauer, der vides at kontrollere sygdomssymptomer. Koncentrationer i urin var mere variable end i plasma og generelt højere afhængigt af den anvendte test. Derfor forventes det, at patienterne vil have positive resultater i længere tid i urin end i plasma.

Specielle populationer

Baseret på populationsfarmakokinetiske analyser har alder, køn og race ingen klinisk betydelig virkning på farmakokinetikken af Subutex.

*Nedsat leverfunktion*

Virkningen af nedsat leverfunktion på farmakokinetikken af Subutex er ikke blevet undersøgt.

Buprenorphin gennemgår ikke *first-pass*-metabolisme efter subkutan administration af Subutex.

I et klinisk studie blev eksponering for buprenorphin bestemt efter administration af buprenorphin/naloxon 2,0 mg/0,5 mg sublingual resoriblet til raske personer og til personer med forskellige grader af nedsat leverfunktion. Personer med let nedsat leverfunktion

(Child-Pugh klasse A) havde ikke nogen klinisk relevant virkning på eksponeringen for buprenorphin. Personer med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse B) havde en 1,5-2 gange stigning, og personer med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C) havde en 3,5-4 gange stigning i plasmaeksponeringen for buprenorphin.

Subutex kan anvendes til patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion. Da buprenorphinniveauer ikke kan sænkes hurtigt, skal der udvises forsigtighed ved behandling af patienter med eksisterende, moderat nedsat leverfunktion med Subutex depotinjektion. Subutex må ikke gives til patienter med eksisterende svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 4.3). Patienter, som udvikler moderat til svært nedsat leverfunktion under behandlingen med Subutex, skal overvåges for tegn og symptomer på toksicitet eller overdosering forårsaget af forhøjede buprenorphinniveauer (se pkt. 4.4).

*Nedsat nyrefunktion*

Kliniske studier af Subutex omfattede ikke personer med svært nedsat nyrefunktion. Renal elimination spiller en relativt lille rolle (~ 30 %) i den totale clearance af buprenorphin og metabolitter. Derfor er en dosismodifikation på grund af nyrefunktionen ikke nødvendig. Buprenorphins metabolitter akkumulerer hos patienter med nyresvigt. Der rådes til forsigtighed ved dosering af patienter med svært nedsat nyrefunktion (CLcr < 30 ml/min).

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko ved human dosis vurderet ud fra konventionelle studier af genotoksicitet og reproduktions- og udviklingstoksicitet ved klinisk relevante dosisniveauer.

I et embryoføtalt udviklingsstudie med rotter førte Subutex depotinjektion til øget postimplantattab og nedsat gennemsnitlig fostervægt ved 38 gange den maksimale humane eksponering af buprenorphin (AUC). Der blev observeret tilsvarende virkninger med et ækvivalent niveau af frigivelsessystemet alene, hvilket indikerer, at de evt. kan tilskrives vehiklet N-methyl-2-pyrrolidon (NMP). Ved den samme dosis blev der observeret forhøjede forekomster af skeletale misdannelser af hovedet og viscerale misdannelser med både Subutex depotinjektion og ækvivalente niveauer af frigivelsessystemet. Der blev ikke observeret virkninger ved 15 gange den maksimale humane buprenorphin-eksponering (AUC) og ca. 144 gange den maksimale humane NMP-eksponering (Cmax).

I et embryoføtalt udviklingsstudie med kaniner førte administration af en enkelt s.c. injektion af Subutex depotinjektion hos drægtige dyr til skeletmisdannelser og ændringer ved 7 gange den maksimale humane buprenorphin-eksponering (AUC). Postimplantationstab, eksterne misdannelser, viscerale misdannelser og skeletmisdannelser blev også fundet ved 15 gange den maksimale humane buprenorphin-eksponering (AUC). Tilsvarende virkninger blev observeret med frigivelsessystemet alene, hvilket indikerer, at virkningerne evt. kan tilskrives vehiklet (NMP). Der blev ikke observeret nogen virkning ved 2 gange den maksimale humane buprenorphin-eksponering og ca. 35 gange den maksimale humane NMP-eksponering (Cmax).

I et embryoføtalt studie med kaniner blev der observeret fostre med mindre gennemsnitlig legemsvægt, eksterne misdannelser af fingre og tæer og viscerale ændringer af galdeblæren ved eksponeringer på 89 gange den maksimale humane NMP-eksponering (AUC) efter daglige subkutane injektioner af NMP. Der blev ikke observeret bivirkninger i nogen foster- og moderparametre ved eksponeringer på 15 gange den maksimale humane NMP-eksponering (AUC).

I et fertilitetsstudie med rotter blev der observeret unormale ændringer i fosterudviklingen, herunder embryoletalitet, hos hundyr ved ≥ 600 mg/kg buprenorphin. Hos handyr var fertiliteten og reproduktionsindekset reduceret, hvilket blev bekræftet af unormale spermparametre. Ved 300 mg/kg buprenorphin, hvilket er 15 gange den maksimale humane eksponering (AUC) for buprenorphin, blev der ikke observeret nogen virkning på fertilitets- og reproduktionsparametre.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

* Polyglactin (50-50)
* N-methylpyrrolidon (Ph.Eur)

**6.2 Uforligeligheder**

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

**6.3 Opbevaringstid**

100 mg : 2 år.

300 mg : 2 år.

Når lægemidlet er taget ud af køleskabet, kan det opbevares inden anvendelse i den originale emballage i op til 4 uger ved stuetemperatur (ikke over 25 °C).

Subutex skal bortskaffes, hvis det har været opbevaret ved stuetemperatur i mere end 4 uger.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C.

Må ikke nedfryses.

For opbevaringsbetingelser efter udtagning af lægemidler fra køleskabet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Subutex 100 mg depotinjektionsvæske, opløsning

1 ml fyldt cyklisk olefin-copolymer sprøjte med brombutylgummispidshætte og stempelprop samt stempelstang i polypropylen.

Hver fyldt sprøjte leveres i en pose af alufolie-laminat, der indeholder et iltabsorberende middel. Posen er pakket i en æske, som også indeholder en sikkerhedskanyle (19 G 16 mm)

Subutex 300 mg depotinjektionsvæske, opløsning

2,25 ml fyldt cyklisk olefin-copolymer sprøjte med brombutylgummispidshætte og stempelprop samt stempelstang i polypropylen.

Hver fyldt sprøjte leveres i en pose af alufolie-laminat, der indeholder et iltabsorberende middel. Posen er pakket i en æske, som også indeholder en sikkerhedskanyle (19 G 16 mm)

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Efter administration låses kanylebeskytteren på plads ved at skubbe den mod en hård overflade såsom et bord.

Bortskaf alle dele af den fyldte sprøjte i en kanyleboks.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Indivior Europe Limited

27 Windsor Place

DO2 DK44 Dublin 2

Irland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

100 mg: 61964

300 mg: 61965

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

14. maj 1999 (Subutex resoribletter 0,4 mg, 2 mg og 8 mg)

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

14. februar 2025