

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Subutex 2 mg resoribletti

Subutex 8 mg resoribletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Buprenorfiinihydrokloridi, joka vastaa 2 mg tai 8 mg buprenorfiiniemästä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Resoribletti.

2 mg:

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, soikea, litteä, viistoreunainen tabletti, jossa on merkintä B2 toisella puolella.

8 mg:

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, soikea, litteä, viistoreunainen tabletti, jossa on merkintä B8 toisella puolella.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

Opioidiriippuvuuden vieroitus- ja korvaushoito lääkehoidon, sosiaalisen ja psykologisen hoidon osana.

Käyttörajoitus: Lääkettä tulee käyttää vain Sosiaali- ja terveysministeriön asetuksen ”opioidi-riippuvaisten henkilöiden vieroitus-, korvaus- ja ylläpito- hoidosta eräillä lääkkeillä” mukaisesti ja siinä määrättyissä yksiköissä, joissa lääke luovutetaan käyttöön valvotusti. Sitä ei saa määrätä toimitettavaksi apteekista.

4.2. Annostus ja antotapa

Subutex-resoribletit on tarkoitettu aikuisten ja yli 15-vuotiaitten nuorten hoitoon, jotka tahtovat irrottautua päihderiippuvuudestaan.

Subutex-hoitoa aloitettaessa lääkärin tulee ottaa huomioon buprenorfiinimolekyylin osittainen agonistiprofiili. Buprenorfiini sitoutuu μ - ja κ -opiaattireseptoreihin, ja saattaa voimistaa opioidi-riippuvaisten potilaiden vieroitusoireita.

Tabletti laitetaan kielen alle, josta se liukenee yleensä noin 5-10 minuutissa. Tablettia ei saa pureskella eikä niellä. Lääkärin tulee kertoa potilaalle, että tämä lääke on tehokas ja turvallinen ainoastaan kielen alta imeytyvänä.

Hoidon aloitus: alkuannos on 0,8 – 4 mg/vrk kerta-annoksena.

- *opioidien väärinkäyttäjät, joilla vieroitusta ei ole aloitettu:* yksi Subutex-annos sublinguaalisesti vähintään 4 tuntia viimeisestä opioidikäyttökerrasta tai ensimmäisten päihdehimo-oireiden ilmaantuessa.

- *metadonia saavat potilaat:* ennen Subutex-hoidon aloittamista metadoniannos tulee pienentää, niin

että se on korkeintaan 30 mg/vrk. Subutex saattaa voimistaa metadonista riippuvaisten potilaiden vieroitusoireita.

Annostuksen säätäminen ja ylläpito:

Subutex-annosta tulee suurentaa asteittain kliinisen vaikutuksen mukaan. Suurin vuorokausiannos on 16 mg. Annos sovitetaan potilaan kliinisen ja psykologisen tilan mukaan.

Annostuksen pienentäminen ja hoidon lopettaminen:

Kun potilaan tila on vakiintunut, annostusta voidaan asteittain vähentää pienemmäksi ylläpitoannokseksi; joidenkin potilaiden kohdalla hoidon lopettaminen saattaa olla mahdollista. Resoribletteja on saatavilla 2 mg ja 8 mg vahvuuksina, joten annostuksen sovittaminen on yksinkertaista. Mahdollisen relapsin vuoksi potilaiden seuranta buprenorfiinihoidon jälkeen on tarpeen.

Erityisryhmät

Maksan vajaatoimintapotilaat

Jos potilaalla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta, suositellaan pienempiä aloitusannoksia ja varovaista annostitrausta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Buprenorfiini on vasta-aiheinen, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

4.3. Vasta-aiheet

- Yliherkkyys buprenorfiinille
- Vaikea hengityksen toiminnanvaja
- Vaikea maksan toiminnanvaja
- Akuutti alkoholismi tai delirium tremens
- Imetys

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varoitukset

Subutex resoribletteja suositellaan ainoastaan opioidilääkeriippuvuuskien hoitoon.

Lääkkeen väärinkäytön mahdollisuus tulee ottaa huomioon (esim. laskimonsisäinen käyttö), erityisesti hoidon alussa.

Sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien tai bentsodiatsepiinien kaltaisten lääkkeiden, samanaikaisesta käytöstä aiheutuvat riskit

Subutex-valmisteen samanaikainen käyttö sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien tai bentsodiatsepiinien kaltaisten lääkkeiden, kanssa saattaa johtaa sedaatioon, hengityslamaan, koomaan ja kuolemaan. Näistä riskeistä johtuen sedatiivisia lääkkeitä tulee määrätä samanaikaisesti ainoastaan potilaille, joille vaihtoehtoiset hoitomuodot eivät ole mahdollisia. Mikäli Subutex-valmistetta päätetään määrätä samanaikaisesti sedatiivisten lääkkeiden kanssa, pienintä tehokasta annosta tulee käyttää, ja hoidon keston tulee olla mahdollisimman lyhyt.

Potilaita tulee seurata tarkkaan hengityslaman ja sedaation merkkien ja oireiden varalta. Tämän vuoksi on erittäin suositeltavaa kertoa näistä oireista potilaille ja heidän hoitajilleen, jotta he voivat olla tietoisia näistä oireista (ks. kohta 4.5).

Vaikea hengitysdepressio: muutamia hengitysdepressiosta johtuvia kuolemantapauksia on raportoitu, erityisesti bentsodiatsepiinien käytön yhteydessä (ks. kohta 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset) tai kun buprenorfiinia on käytetty ohjeiden vastaisesti.

Hepatiitti, maksasairaudet: buprenorfiinia käyttävillä potilailla on kuvattu maksakuoliota ja maksatulehdusta, johon liittyy keltaisuutta. Nämä tilanteet ovat yleensä päättyneet suotuisasti. Syy-

seuraussuhde ei ole täysin selvillä. Mikäli epäillään maksan sairaustilaa, eikä sen syy ole tiedossa, tarvitaan lisäselvityksiä. Mikäli maksakuolion tai keltaisuuden syyksi epäillään Subutex-hoitoa, hoito tulee keskeyttää niin nopeasti kuin potilaan kliininen tila sen sallii. Jos läikehoitoa jatketaan, maksan toimintaa tulee seurata. Akuutteja, vakavia maksavaurioita on myös raportoitu väärinkäytön yhteydessä, erityisesti laskimonsisäisesti käytettynä. Näitä maksavaurioita on pääasiassa havaittu suuria annoksia käytettäessä. Niitä saattavat edistää virusinfektiot (erityisesti krooninen C-hepatiitti), alkoholin väärinkäyttö, anoreksia ja muiden mahdollisesti maksatoksisten aineiden samanaikainen käyttö.

Serotoniinioireyhtymä

Subutex-valmiste ja muiden serotonergisten lääkeaineiden, kuten MAO:n estäjien, selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI-lääkkeiden), serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjien (SNRI-lääkkeiden) tai trisyklisten masennuslääkkeiden, samanaikainen käyttö voi johtaa serotoniinioireyhtymään, joka voi olla hengenvaarallinen tila (ks. kohta 4.5).

Jos muiden serotonergisten lääkeaineiden samanaikainen käyttö on kliinisesti tarpeen, potilasta on tarkkailtava huolellisesti etenkin hoitoa aloitettaessa ja annosta suurennettaessa.

Serotoniinioireyhtymän oireita ovat esimerkiksi mielentilan muutokset, autonomisen hermoston epävakaumus, neuromuskulaariset poikkeavuudet ja/tai maha-suolikanavan oireet.

Jos potilaalla epäillään serotoniinioireyhtymää, on syytä harkita annoksen pienentämistä tai hoidon keskeyttämistä oireiden vaikeusasteesta riippuen.

Valmiste saattaa aiheuttaa opioidivieroitusoireita, mikäli sitä annetaan päihdepotilaalle alle 4 tuntia viimeisestä päihteen käyttökerrasta (ks. kohta 4.2 Annostus ja antotapa).

Kuten muillakin opioideilla, varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa buprenorfiinilla potilaita, joilla on

- pään vamma ja kohonnut aivopaine
- hypotensio
- eturauhasen liikakasvu ja virtsaputken ahtauma.

Valmiste saattaa aiheuttaa uneliaisuutta, joka voi korostua, jos käytetään jotain muuta keskushermostoon vaikuttavaa ainetta, kuten alkoholia, erilaisia rauhoittavia lääkkeitä tai unilääkkeitä (ks. kohta 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset).

Valmiste saattaa aiheuttaa ortostaattista hypotensiota.

Eläinkokeet, samoin kuin kliininen kokemus, ovat osoittaneet, että buprenorfiini saattaa aiheuttaa lievää riippuvuutta.

Urheilijoiden tulee ottaa huomioon, että tämä lääke saattaa doping-testissä johtaa positiiviseen reaktioon.

Käyttö lapsille: Alle 15-vuotiaista lapsista ei ole tutkittua tietoa, joten Subutexia ei tulisi käyttää alle 15-vuotiaille lapsille.

Erityisesti huomattavaa

Valmistetta tulee käyttää varoen potilailla, joilla on

- astma tai hengityksen vajaatoimintaa (buprenorfiinin käytön yhteydessä on kuvattu hengityksessä heikkenemistä)
- munuaisten vajaatoimintaa (annetusta annoksesta 20 % eliminoiduu munuaisten kautta, joten munuaisten kautta poistuminen saattaa viivästyä)
- maksan vajaatoimintaa (buprenorfiinin maksametabolian kautta).

Subutex-resoribletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen, perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, laktaasipuutos tai glukoosi-galaktoosin imeytymishäiriö, ei tulisi käyttää tätä valmistetta.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminnan vaikutusta buprenorfiinin farmakokinetiikkaan arvioitiin markkinoilletulon jälkeisessä tutkimuksessa. Buprenorfiini metaboloituu laajalti maksassa, minkä takia plasman pitoisuuksien todettiin olevan koholla kerta-annoksen annon jälkeen potilailla, joilla oli keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta. Jos potilaalla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta, suositellaan pienempiä aloitusannoksia ja varovaista annostitrausta. Buprenorfiinia on käytettävä varoen, jos potilaalla on keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2 ja 5.2). Buprenorfiinin käyttö on vasta-aiheista, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

Lähtötilanteen maksan toimintakokeita ja virushepatiittitilastuksen dokumentointia suositellaan ennen hoidon aloittamista. Maksatoiminnan säännöllinen seuranta on suositeltavaa. Potilaita on seurattava suurentuneiden buprenorfiinipitoisuuksien aiheuttaman toksisuuden ja yliannostuksen oireiden ja löydösten varalta.

Buprenorfiinin on osoitettu suurentavan sapenjohtimen painetta samassa määrin kuin muiden opioidianalgeettien, minkä takia buprenorfiinin annossa on noudatettava varovaisuutta, jos potilaan sappitiet toiminta on heikentynyt.

4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Subutexia ei tule ottaa samanaikaisesti alkoholijuomien tai alkoholia sisältävien lääkkeiden kanssa. Alkoholi vahvistaa buprenorfiinin sedatiivista vaikutusta, ja saattaa heikentää vaarallisesti ajokykyä ja koneiden käyttökykyä.

Buprenorfiinilla ja ketokonatsolilla tehdyssä interaktiotutkimuksessa buprenorfiinin ja norbuprenorfiinin pitoisuudet kohosivat. Subutex-hoitoa saavia potilaita on tarkkailtava huolellisesti ja heidän saamaansa annosta mahdollisesti pienennättävä, jos samanaikaisesti annetaan CYP3A4:n estäjiä (esim. ketokonatsolia, gestodeenia, TAO:a, HIV-proteaasin estäjiä ritonaviiria, indinaviiria ja sakinaviiria).

Buprenorfiinin yhteisvaikutusta CYP3A4-entsyymiä indusoivien aineiden kanssa ei ole tutkittu. Siksi on suositeltavaa, että Subutexia saavia potilaita tarkkaillaan huolellisesti, jos samanaikaisesti annetaan entsyymiä indusioivia aineita (esim. fenobarbitaalia, karbamatsepiinia, fenytoiinia, rifampisiinia).

Subutexia tulee käyttää varoen seuraavien aineiden kanssa:

- Sedatiiviset lääkkeet kuten bentsodiatsepiinit tai bentsodiatsepiinien kaltaiset lääkkeet
Opioidien samanaikainen käyttö sedatiivisten lääkkeiden kanssa, kuten bentsodiatsepiinien tai bentsodiatsepiinien kaltaisten lääkkeiden, lisää sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman riskiä additiivisen keskushermostoa lamaavan vaikutuksen vuoksi. Annosta ja samanaikaisen käytön kestoa tulee rajoittaa (ks. kohta 4.4).
- Muut keskushermostoa lamaavat lääkkeet; muut opioidijohdannaiset (analgeetit ja antitussiivit); eräät depressiolääkkeet, sedatiiviset H₁-reseptoriantagonistit, barbituraatit, muut neuroosilääkkeet kuin bentsodiatsepiinit, neuroleptit, klonidiini ja sen sukuiset aineet. Edellä mainittujen lääkkeiden samanaikainen käyttö Subutexin kanssa voimistaa keskushermostodepressiota ja saattaa heikentää vaarallisesti ajokykyä ja kykyä käyttää koneita.
- Subutex-valmistetta on käytettävä varoen, jos sen kanssa käytetään samaan aikaan seuraavia lääkkeitä:
Serotonergiset lääkevalmisteet, kuten MAO:n estäjät, selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI), serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI) tai trisykliset masennuslääkkeet; näiden lääkkeiden samanaikainen käyttö suurentaa serotoniinioireyhtymän

(joka voi olla hengenvaarallinen tila) riskiä (ks. kohta 4.4).

- Tähän mennessä ei ole havaittu merkittäviä interaktioita buprenorfiinin ja kokaiinin välillä; päihteiden sekakäyttäjät yhdistävät yleisimmin opioidit juuri kokaiinin kanssa.

4.6. Raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa riittävästi tietoa, jotta voitaisiin arvioida Subutexin vaikutusta raskauteen. Raskauden loppuvaiheessa lyhytaikaisestikin annetut suuret annokset voivat aiheuttaa hengitysdepression vastasyntyneessä. Buprenorfiinin jatkuva käyttö viimeisen raskauskolmanneksen aikana saattaa aiheuttaa vastasyntyneelle vieroitusoireyhtymän. Näin ollen buprenorfiinin käyttö raskauden toisen sekä viimeisen kolmanneksen aikana ei ole suositeltavaa.

Mikäli raskauden lopulla on otettu yksittäisiä suuria annoksia buprenorfiinia tai valmistetta on käytetty pitkäaikaisesti, on syytä tarkkailla vastasyntyntä, jotta vältettäisiin hengitysdepression mahdollisuus tai vieroitusoireyhtymä.

Imetys

Buprenorfiini erittyy äidinmaitoon. Valmistetta ei siksi tule käyttää imetyksen aikana.

4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Subutex saattaa aiheuttaa uneliaisuutta, erityisesti samanaikaisesti alkoholin tai keskushermostoa lamaavien lääkkeiden kanssa otettuna. Sen vuoksi on syytä noudattaa varovaisuutta ajettaessa autoa tai käytettäessä koneita. (Ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

4.8. Haittavaikutukset

Haittavaikutusten ilmeneminen riippuu potilaan sietokynnyksestä, joka päihteiden väärinkäyttäjillä on tavallista korkeampi.

Buprenorfiinin antoon liittyviä yleisiä haittavaikutuksia (>1/100, <1/10) ovat:

- ummetus
- päänsärky
- unettomuus
- astenia
- uneliaisuus
- pahoinvointi ja oksentelu
- pyörtyminen ja huimaus
- ortostaattinen hypotensio
- hikoilu

Harvinaisia haittavaikutuksia (>1/1 0000, <1/1 000) ovat:

- hengitysdepressio (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet ja 4.5 Interaktiot).
- maksakuolio ja hepatiitti (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet)
- hallusinaatiot
- bronkospasmi
- angioneuroottinen edeema
- anafylaktinen sokki

Laskimonsisäisen väärinkäytön yhteydessä on raportoitu paikallisia reaktioita, toisinaan septisiä, sekä mahdollisesti vakavaa, akuuttia hepatiittia (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

Voimakkaasti lääkeriippuvaisilla potilailla buprenorfiinin aloitusannos saattaa aiheuttaa samankaltaisia vieroitusoireita kuin naloksoni.

4.9. Yliannostus

Buprenorfiinin turvallisuusmarginaali näyttää sen osittaisten opioidiagonisti/antagonisti-ominaisuuksien vuoksi olevan laaja.

Tahattoman yliannostuksen tapauksessa potilaan sydämen ja hengityksen tilaa tulee seurata tarkasti ja antaa asianmukainen hoito.

Hoito: hengityks Depression oireiden mukainen hoito normaalin tehohoidon mukaisesti. Mikäli käytetään opioidiantagonistia (esim. naloksonia), Subutexin pitkä vaikutusaika tulee ottaa huomioon.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1. Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Opioidiriippuvuuden hoitoon käytettävät lääkeaineet, ATC-koodi: N07BC01.

Buprenorfiini on osittainen opioidiagonisti/antagonisti, joka kiinnittyy aivojen μ - ja κ -reseptoreihin. Sen vaikutus opioidiriippuvuuden korvaavassa hoidossa perustuu sen hitaasti reversiibeliin sidokseen μ -reseptoreihin, joka minimoi päihdepotilaan pähteiden tarpeen pitkään.

Buprenorfiinin turvallisuusmarginaali on sen osittaisen agonisti/antagonistivaikutuksen vuoksi laaja. Tämä vähentää sen depressiovaikutusta, erityisesti sydämen ja hengityksen toimintaan kohdistuvaa.

5.2. Farmakokinetiikka

Absorptio

Oraalisesti otettu buprenorfiini käy läpi maksan alkureitin metabolian sekä N-dealkylaation ja glukurokonjugaation ohutsuolessa. Tämän vuoksi oraalinen antoreitti ei ole tälle lääkkeelle sopiva.

Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 90 minuuttia sublinguaalisen annon jälkeen, ja annos/vaikutussuhde on suoraviivainen välillä 2-16 mg.

Jakautuminen

Buprenorfiinin imeytymistä seuraa nopea jakautumisvaihe ja 2-5 tunnin puoliintumisaika.

Metabolia ja eliminoituminen

Buprenorfiini metaboloituu 14-N-dealkylaation ja kantamolekyylin ja dealkyloituneen metaboliitin glukurokonjugaation kautta. N-dealkyylibuprenorfiini on μ -agonisti, jolla on heikko luontainen aktiivisuus.

Buprenorfiini eliminoituu bi- tai trieksponentiaalisesti, sen viimeinen eliminoitumisvaihe kestää 20-25 tuntia, johtuen osittain buprenorfiinin uudelleen absorboitumisesta konjugoidun johdoksen hydrolyysin jälkeen suolistossa, osittain molekyylin voimakkaasta lipofiilisyydestä.

Buprenorfiini eliminoituu glukurokonjugoitujen metaboliittien sappierityksen kautta pääasiassa (80 %) ulosteisiin, loppu eliminoituu virtsaan.

5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Buprenorfiinin akuutti toksisuus on määritetty hiirellä ja rotalla oraalisen ja parenteraalisen annon jälkeen. Hiirellä LD₅₀-annokset olivat intravenoosin, intraperitoneaalisen ja oraalisen annon jälkeen 26, 94 ja 261 mg/kg. Rotalla LD₅₀-annokset olivat intravenoosin, intraperitoneaalisen ja oraalisen annon jälkeen 35, 243 ja 600 mg/kg.

Kun annostusta jatkettiin koirilla (beagle) kuukauden ajan subkutaanisesti, reesusapinoilla oraalisesti kuukauden ajan ja rotilla ja paviaaneilla intramuskulaarisesti kuuden kuukauden ajan, buprenorfiinilla havaittiin merkittävän vähäistä kudosisuutta.

Tutkittaessa teratologiaa ja lisääntymiskykyä intramuskulaarisella annolla rotille ja kaniineille havaittiin, ettei buprenorfiinilla ole embryotoksista, embryoletaalista tai teratogeenista vaikutusta, eikä haittavaikutuksia vieroituksen aikana. Rotilla ei ilmennyt haitallista vaikutusta hedelmällisyyteen tai lisääntymistoimintaan yleensä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1. Apuaineet

Laktoosimonohydraatti, mannitoli, maissitärkkelys, povidoni K30, sitruunahappo, natriumsitraatti, magnesiumstearaatti.

6.2. Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3. Kestoaika

2 mg: 2 vuotta

8 mg: 2 vuotta

6.4. Säilytys

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa.

6.5. Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

7 ja 28 tabletin läpipainopakkaukset nylon/alumiini/uPVC.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6. Käyttö- ja käsittely- sekä hävittämisohjeet

Ei erityisohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Indivior Europe Limited
27 Windsor Place
Dublin 2
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

2 mg: 13354

8 mg: 13355

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.2.1999/1.2.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.08.2020