

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Subutex 100 mg soluzione iniettabile a rilascio prolungato Subutex 300 mg soluzione iniettabile a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Subutex 100 mg soluzione iniettabile a rilascio prolungato

Ogni siringa preriempita da 0,5 mL di soluzione iniettabile a rilascio prolungato contiene 100 mg di buprenorfina.

Subutex 300 mg soluzione iniettabile a rilascio prolungato

Ogni siringa preriempita da 1,5 mL di soluzione iniettabile a rilascio prolungato contiene 300 mg di buprenorfina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile a rilascio prolungato

Soluzione limpida, viscosa, da incolore a colore giallo-ambra.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Subutex iniettabile a rilascio prolungato è destinato al trattamento sostitutivo per la dipendenza da oppioidi nell'ambito di misure mediche, sociali e psicologiche, in adulti dai 18 anni di età in su che abbiano espresso il consenso al trattamento della dipendenza da oppioidi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Subutex iniettabile a rilascio prolungato può essere somministrato esclusivamente da un operatore sanitario.

<u>Posologia</u>

I pazienti devono prima sottoporsi a induzione e stabilizzazione con un prodotto contenente buprenorfina, che fornisca l'equivalente di 8-24 mg/die di buprenorfina transmucosale, per un minimo di 7 giorni. Il dosaggio e l'induzione con prodotti contenenti buprenorfina devono basarsi sulle istruzioni riportate nel riassunto delle caratteristiche del prodotto appropriato.

Il regime posologico raccomandato dopo l'induzione con un prodotto contenente buprenorfina è di due dosi mensili iniziali di 300 mg seguite da 100 mg di buprenorfina una volta al mese.

Una dose di mantenimento di 300 mg di buprenorfina una volta al mese può essere considerata nei pazienti che tollerano 100 mg di buprenorfina una volta al mese, ma che non mostrano una risposta clinica soddisfacente, come evidenziato dalle auto-segnalazioni di uso illecito di oppioidi o positività ai test tossicologici sulle urine per l'uso illecito di oppioidi.

In considerazione della lunga emivita, Subutex iniettabile a rilascio prolungato deve essere somministrato una volta al mese con un minimo di 26 giorni tra le iniezioni. La dose massima è 300 mg al mese.

Transizione dei pazienti consolidati in trattamento a lungo termine con buprenorfina transmucosale I pazienti consolidati in trattamento a lungo termine con buprenorfina transmucosale (8-24 mg/die) e con sintomi della malattia controllati possono essere trasferiti direttamente a Subutex iniettabile a rilascio prolungato (per un confronto delle concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario tra buprenorfina transmucosale e a rilascio prolungato, vedere Figura 1, paragrafo 5.2).

Buprenorfina supplementare durante l'avvio del trattamento

Generalmente i pazienti non richiedono ulteriori somministrazioni di buprenorfina durante l'avvio del trattamento con Subutex iniettabile a rilascio prolungato. Tuttavia, dosi supplementari a breve termine di buprenorfina transmucosale non superiori a 8 mg/die possono essere prescritte se necessario.

Dosi saltate

Se il paziente salta una dose, deve ricevere la dose successiva non appena possibile. Non si prevede che inevitabili ritardi occasionali della somministrazione fino a 2 settimane abbiano un impatto clinicamente significativo sull'effetto del trattamento.

Cessazione del trattamento

A causa della natura cronica della dipendenza da oppioidi, la necessità di continuare il trattamento assistito da farmaci deve essere rivalutata periodicamente, tenendo in considerazione lo stato clinico del paziente. Non esiste una durata massima raccomandata per il trattamento di mantenimento.

Se si interrompe Subutex iniettabile a rilascio prolungato, le sue caratteristiche di rilascio prolungato devono essere considerate (vedere paragrafo 5.2) e il paziente deve essere monitorato per diversi mesi al fine di rilevare segni e sintomi di astinenza e deve ricevere un trattamento appropriato (vedere paragrafo 5.2). Dopo che è stato raggiunto lo stato stazionario, i pazienti che interrompono Subutex iniettabile a rilascio prolungato possono avere livelli plasmatici e urinari di buprenorfina rilevabili per dodici mesi o più.

Popolazioni speciali di pazienti

Anziani

La sicurezza e l'efficacia di buprenorfina nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni non sono state stabilite.

A causa della possibile riduzione della funzionalità epatica, renale o cardiaca e di concomitante malattia o altra terapia farmacologica nei pazienti anziani, la decisione di prescrivere Subutex iniettabile a rilascio prolungato deve essere presa con cautela in soggetti di età pari o superiore a 65 anni e questi pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di tossicità o sovradosaggio.

Compromissione epatica

I livelli plasmatici aumentano in presenza di compromissione epatica moderata e severa, rispetto ai soggetti sani (vedere paragrafo 5.2). Subutex iniettabile a rilascio prolungato deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione epatica moderata (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). I pazienti devono essere monitorati al fine di rilevare segni e sintomi di tossicità o sovradosaggio a causa dei livelli aumentati di buprenorfina (vedere paragrafo 4.4). Subutex iniettabile a rilascio prolungato è controindicato nei pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafo 4.3).

Compromissione renale

Non è necessario modificare la dose di buprenorfina nei pazienti con compromissione renale. Si raccomanda cautela nella somministrazione ai pazienti con compromissione renale severa (clearance della creatinina < 30 mL/min) (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Subutex iniettabile a rilascio prolungato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Subutex iniettabile a rilascio prolungato non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni.

Modo di somministrazione

Solo per somministrazione sottocutanea addominale. Subutex iniettabile a rilascio prolungato non deve essere somministrato per via endovenosa, intramuscolare o intradermica (vedere paragrafo 4.4).

Subutex iniettabile a rilascio prolungato può essere somministrato esclusivamente per iniezione sottocutanea nella regione addominale da operatori sanitari. Ogni iniezione deve essere somministrata utilizzando esclusivamente la siringa e l'ago di sicurezza acclusi alla confezione. Per evitare irritazione cutanea, ruotare le sedi di iniezione utilizzando tutti e quattro i quadranti dell'addome, a condizione che vi sia un adeguato tessuto sottocutaneo.

Subutex iniettabile a rilascio prolungato deve essere estratto dal frigorifero almeno 15 minuti prima di eseguire l'iniezione nel paziente affinché raggiunga la temperatura ambiente. Non aprire il sacchetto di alluminio fino a quando il paziente non è pronto per l'iniezione.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Compromissione respiratoria severa
- Compromissione epatica severa
- Alcolismo acuto o *delirium tremens*
- Uso concomitante di antagonisti degli oppioidi (naltrexone, nalmefene) per il trattamento della dipendenza da alcol o da oppioidi

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Rischio di lesioni gravi o decesso in caso di errata somministrazione

Subutex iniettabile a rilascio prolungato non deve essere somministrato per via endovenosa, intramuscolare o intradermica. L'iniezione endovenosa presenta un rischio significativo di lesioni gravi o decesso poiché Subutex iniettabile a rilascio prolungato forma una massa solida al contatto con i liquidi corporei. Occlusione, danno tissutale locale ed eventi tromboembolici, inclusa embolia polmonare potenzialmente letale, possono verificarsi in caso di somministrazione endovenosa.

L'involontaria somministrazione intramuscolare o intradermica può aumentare la probabilità di gravi reazioni in sede di iniezione. In alcune segnalazioni di casi post-marketing, le reazioni in sede di iniezione hanno comportato ascesso, ulcerazione e necrosi. Alcuni casi hanno richiesto rimozione chirurgica del depot, sbrigliamento, somministrazione di antibiotici e interruzione di Subutex iniettabile a rilascio prolungato. Valutare e trattare le reazioni in sede di iniezione gravi come opportuno. Riesaminare attentamente le tecniche di iniezione (consultare le Informazioni per gli operatori sanitari nel foglio illustrativo).

Misuso e abuso

Buprenorfina ha un potenziale di abuso o misuso come altri oppioidi, legali o illegali. I rischi legati al misuso e all'abuso comprendono sovradosaggio, diffusione di infezioni virali emotrasmesse o infezioni localizzate, depressione respiratoria e lesione epatica. Il misuso di buprenorfina da parte di una persona diversa dal paziente designato comporta l'ulteriore rischio che nuovi tossicodipendenti utilizzino buprenorfina come sostanza di abuso primaria. Questo può accadere se il farmaco è distribuito per uso illecito o se non è protetto adeguatamente dal furto.

Esiste il rischio che un paziente che riceve una dose insufficiente di buprenorfina possa reagire ai sintomi di astinenza non controllati ricorrendo ad automedicazione con oppioidi, alcol o altri sedativi/ipnotici, come le benzodiazepine.

Subutex iniettabile a rilascio prolungato viene iniettato come soluzione. Dopo l'iniezione, il polimero Polyglactin crea un depot contenente buprenorfina. Dopo la formazione iniziale del depot, buprenorfina viene rilasciata per diffusione dal depot e biodegradazione dello stesso. Per tutta la durata del trattamento deve essere previsto il monitoraggio clinico costante, per rilevare nella sede di iniezione l'eventuale manomissione o tentativo di rimuovere il depot. Inoltre, una piccola quantità di Subutex iniettabile a rilascio prolungato rimane nell'ago e nella siringa preriempita dopo la somministrazione e deve essere adeguatamente smaltita.

Trattamento del dolore

Durante il trattamento con Subutex iniettabile a rilascio prolungato, possono verificarsi situazioni in cui i pazienti necessitano di una gestione acuta del dolore o richiedono anestesia (inclusa anestesia regionale/locale). Ove possibile, i pazienti trattati con Subutex iniettabile a rilascio prolungato devono essere trattati con un analgesico non oppioide. I pazienti che richiedono la terapia analgesica con oppioidi possono essere trattati con un analgesico agonista oppioide completo ad elevata affinità, sotto la supervisione di un operatore sanitario, prestando particolare attenzione alla funzione respiratoria. Per ottenere l'effetto analgesico possono essere necessarie dosi più elevate. Pertanto, esiste un più elevato potenziale di tossicità con la somministrazione di oppioidi. La terapia con oppioidi deve essere fornita da soggetti che possiedono una specifica formazione nell'uso di farmaci anestetici e nella gestione degli effetti respiratori di potenti oppioidi, nello specifico stabilire e mantenere la pervietà delle vie aeree del paziente e fornire una ventilazione assistita/controllata.

Avvisare i pazienti dell'importanza di istruire i familiari e gli amici, in caso di emergenza, a informare l'operatore sanitario o il personale del pronto soccorso in questione che il paziente è fisicamente dipendente da un oppioide e che è in trattamento con Subutex iniettabile a rilascio prolungato.

La direttiva sopra riportata deve essere considerata anche per qualsiasi paziente che abbia interrotto Subutex iniettabile a rilascio prolungato negli ultimi 6 mesi.

Disturbi respiratori legati al sonno

Gli oppioidi possono causare disturbi respiratori legati al sonno, incluse l'apnea centrale del sonno (CSA) e l'ipossiemia correlata al sonno. L'uso di oppioidi aumenta il rischio di CSA in modo dose-dipendente. Nei pazienti che presentano CSA, prendere in considerazione la riduzione del dosaggio totale di oppioidi.

Depressione respiratoria

Decessi per depressione respiratoria sono stati segnalati in particolare quando buprenorfina è stata usata in associazione a benzodiazepine (vedere paragrafo 4.5) o non è stata usata in conformità alle istruzioni riportate nel riassunto delle caratteristiche del prodotto. Decessi sono stati segnalati anche in associazione alla somministrazione concomitante di buprenorfina e altre sostanze ad azione depressiva sul sistema nervoso centrale, quali alcol, gabapentinoidi (come pregabalin e gabapentin) o altri oppioidi. Avvertire i pazienti del potenziale pericolo dell'autosomministrazione di benzodiazepine o altre sostanze ad azione depressiva sul SNC durante il trattamento con Subutex iniettabile a rilascio prolungato. Se buprenorfina viene assunta da un bambino o usata da persone non dipendenti da oppioidi che non tollerano gli effetti degli oppioidi, può causare depressione respiratoria potenzialmente severa e fatale.

Subutex iniettabile a rilascio prolungato deve essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza respiratoria (ad esempio broncopneumopatia cronica ostruttiva, asma bronchiale, cuore polmonare, riserva respiratoria ridotta, ipossia, ipercapnia, depressione respiratoria preesistente o cifoscoliosi).

Rischio della somministrazione concomitante di sedativi come benzodiazepine o medicinali correlati

La somministrazione concomitante di Subutex iniettabile a rilascio prolungato e sedativi come benzodiazepine o medicinali correlati può portare a sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A

causa di tali rischi, la somministrazione concomitante di questi medicinali sedativi è consigliabile solo nei pazienti per i quali non esistono opzioni alternative di trattamento. Se la somministrazione concomitante di Subutex iniettabile a rilascio prolungato con sedativi è ritenuta comunque necessaria, deve essere usata la dose efficace più bassa di benzodiazepine e sostanze ad azione depressiva sul sistema nervoso centrale e la durata del trattamento deve essere la più breve possibile. I pazienti devono essere monitorati attentamente al fine di rilevare segni e sintomi di depressione respiratoria e sedazione. A tale riguardo, è essenziale informare i pazienti e le persone che se ne prendono cura in merito a questi sintomi (vedere paragrafo 4.5).

Depressione del sistema nervoso centrale

Buprenorfina può causare sonnolenza, in particolare se usata insieme ad alcol o altre sostanze ad azione depressiva sul sistema nervoso centrale, come benzodiazepine, tranquillanti, sedativi o ipnotici (vedere paragrafi 4.5 e 4.7). Non possono essere consumate bevande alcoliche o assunti medicinali contenenti alcol durante il trattamento con Subutex iniettabile a rilascio prolungato. La somministrazione concomitante di sostanze ad azione depressiva sul sistema nervoso centrale, altri oppioidi (analgesici e sedativi della tosse), alcuni antidepressivi, sedativi antagonisti dei recettori H₁, barbiturici, ansiolitici, neurolettici, clonidina e sostanze correlate richiede una supervisione medica.

Sindrome da serotonina

La somministrazione concomitante di Subutex iniettabile a rilascio prolungato e di altri agenti serotoninergici, come gli inibitori delle monoaminossidasi (anti MAO), gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), gli inibitori della ricaptazione della serotonina-noradrenalina (SNRI) o gli antidepressivi triciclici può provocare la sindrome serotoninergica, un'affezione potenzialmente rischiosa per la vita (vedere paragrafo 4.5).

Nel caso in cui sia clinicamente giustificato un trattamento concomitante con altri agenti serotoninergici, si consiglia un'attenta osservazione del paziente, in particolare all'inizio del trattamento e agli incrementi di dose.

I sintomi della sindrome serotoninergica comprendono alterazioni dello stato mentale, instabilità autonomica, anomalie neuromuscolari e/o sintomi gastrointestinali.

Se si sospetta la sindrome serotoninergica, è necessario considerare una riduzione della dose o una sospensione della terapia, a seconda della severità dei sintomi.

Dipendenza (segni e sintomi di astinenza)

Buprenorfina è un agonista parziale dei recettori mu-oppioidi. La somministrazione cronica produce dipendenza del tipo oppioide. Gli studi condotti sugli animali, così come l'esperienza clinica, dimostrano che buprenorfina può portare a dipendenza, ma in misura minore rispetto a un agonista completo (ad esempio la morfina). In caso di brusca interruzione della terapia o riduzione della dose può insorgere una sindrome di astinenza da oppioidi, in genere più lieve di quella osservata con gli agonisti completi. Considerata la lunga emivita di Subutex iniettabile a rilascio prolungato (tra 43 e 60 giorni), l'insorgenza di eventuali segni e sintomi di astinenza è prevedibilmente ritardata. Segni e sintomi di astinenza non sono stati osservati nel mese successivo all'interruzione di Subutex iniettabile a rilascio prolungato.

In caso di interruzione del trattamento con Subutex iniettabile a rilascio prolungato, i pazienti devono essere monitorati per diversi mesi al fine di rilevare segni e sintomi di astinenza e devono ricevere un trattamento appropriato.

Precipitazione della sindrome di astinenza da oppioidi

Quando si inizia il trattamento con Subutex iniettabile a rilascio prolungato, è importante essere consapevoli del profilo agonista parziale di buprenorfina. I medicinali contenenti buprenorfina possono causare la

precipitazione dei sintomi di astinenza in pazienti dipendenti da oppioidi quando somministrati prima che si siano attenuati gli effetti dell'agonista risultanti dal recente uso di oppioidi. Si deve verificare che i pazienti abbiano ricevuto induzione con un prodotto contenente buprenorfina prima di procedere all'iniezione sottocutanea di Subutex iniettabile a rilascio prolungato. Per evitare astinenza precipitata, l'induzione deve avvenire al manifestarsi di segni e sintomi obiettivi di astinenza da lieve a moderata (vedere paragrafo 4.2).

Epatite ed eventi epatici

Nessun caso di lesione epatica severa o acuta indicante grave epatotossicità farmaco-indotta è stato osservato negli studi clinici registrativi di Subutex iniettabile a rilascio prolungato. Sebbene vi siano stati aumenti intermittenti di ALT e AST e aumenti isolati della bilirubina, la grande maggioranza di questi casi presentava fattori coesistenti per l'aumento degli enzimi epatici, quali epatite C, uso cronico di alcol o anamnesi positiva per epatite/pancreatite alcolica, o valori elevati nei test di funzionalità epatica allo screening e/o al basale. Casi di lesione epatica acuta sono stati riportati in pazienti dipendenti da oppioidi sia negli studi clinici sia nelle segnalazioni post-marketing degli eventi avversi a seguito della somministrazione sublinguale di buprenorfina. Lo spettro di anomalie varia da aumenti asintomatici transitori delle transaminasi epatiche a casi clinici di epatite citolitica, insufficienza epatica, necrosi epatica, sindrome epatorenale, encefalopatia epatica e morte. In molti casi la presenza di anomalie degli enzimi epatici preesistenti, malattie genetiche, infezione da virus dell'epatite B o dell'epatite C, abuso di alcol, anoressia, uso concomitante di altri farmaci potenzialmente epatotossici o uso continuato di droghe per via endovenosa può avere avuto un ruolo causale o concomitante. Questi fattori sottostanti devono essere tenuti in considerazione prima di prescrivere Subutex iniettabile a rilascio prolungato e durante il trattamento. Quando si sospetta un evento epatico, è necessaria un'ulteriore valutazione biologica ed eziologica. A seconda dei risultati, il medicinale può essere interrotto con cautela in modo da prevenire i sintomi di astinenza e impedire il ritorno all'uso di sostanze illegali. Se il trattamento viene continuato, la funzionalità epatica deve essere attentamente monitorata.

Prima di iniziare la terapia si raccomanda l'esecuzione di test di funzionalità epatica e la documentazione dello stato dell'epatite virale al basale. In tutti i pazienti devono essere eseguiti test di funzionalità epatica a intervalli regolari.

Compromissione epatica

Non è stato studiato l'effetto della compromissione epatica sulla farmacocinetica di Subutex iniettabile a rilascio prolungato. Gli effetti della compromissione della funzionalità epatica sulla farmacocinetica di buprenorfina sublinguale sono stati valutati in uno studio clinico. Poiché la buprenorfina viene largamente metabolizzata nel fegato, i livelli plasmatici di buprenorfina erano più elevati in pazienti con compromissione epatica moderata e severa rispetto ai soggetti sani (vedere paragrafo 5.2). Subutex iniettabile a rilascio prolungato deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione epatica moderata preesistente, poiché i livelli plasmatici di buprenorfina non possono essere rapidamente ridotti. Subutex iniettabile a rilascio prolungato è controindicato nei pazienti con compromissione epatica severa preesistente (vedere paragrafo 4.3).

I pazienti con compromissione epatica moderata o che sviluppano compromissione epatica da moderata a severa durante il trattamento con Subutex iniettabile a rilascio prolungato devono essere monitorati per diversi mesì al fine di rilevare segni e sintomi di tossicità o sovradosaggio causati da livelli aumentati di buprenorfina. La funzione epatica deve essere monitorata regolarmente durante il trattamento (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Compromissione renale

L'eliminazione renale svolge un ruolo relativamente piccolo (~ 30 %) nella clearance complessiva di buprenorfina e metaboliti. Pertanto, non è richiesta alcuna modifica della dose in base alla funzionalità renale. I metaboliti di buprenorfina si accumulano nei pazienti con insufficienza renale. Si raccomanda cautela nella somministrazione a pazienti con compromissione renale severa (CLcr < 30 mL/min) (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Gli studi clinici condotti con Subutex iniettabile a rilascio prolungato non hanno incluso soggetti con compromissione renale.

Elettrofisiologia cardiaca

È stato dimostrato che i prodotti contenenti buprenorfina sono associati a un prolungamento del QTc. I risultati del QTc derivati da studi clinici registrativi per Subutex iniettabile a rilascio prolungato non hanno evidenziato un prolungamento del QT indotto da buprenorfina (vedere paragrafo 5.1 Elettrofisiologia cardiaca).

Un monitoraggio attento può essere necessario nei seguenti casi:

- pazienti con alterazioni dell'ECG accertate o sospette (prolungamento dell'intervallo QT all'ECG) o squilibrio elettrolitico, in particolare deficit di potassio (ipokaliemia);
- rallentamento clinicamente significativo della frequenza cardiaca (bradicardia) e
- trattamento con alcuni farmaci per l'aritmia (antiaritmici di Classe I e III).

Avvertenze generali riguardanti l'uso di oppioidi

Gli oppioidi possono causare ipotensione ortostatica nei pazienti trattati in contesto ambulatoriale.

Gli oppioidi possono aumentare la pressione del liquido cerebrospinale con conseguenti possibili crisi convulsive, pertanto devono essere usati con cautela in pazienti con anamnesi positiva per trauma cranico, lesioni intracraniche, altre patologie in cui la pressione del liquido cerebrospinale può essere aumentata o crisi convulsive.

Gli oppioidi devono essere usati con cautela in pazienti che soffrono di ipotensione, ipertrofia prostatica o stenosi uretrale.

La miosi indotta da oppioidi, i cambiamenti del livello di coscienza e della percezione del dolore come sintomo della patologia possono interferire con la valutazione del paziente, confondere la diagnosi o nascondere il decorso clinico di patologie concomitanti.

Gli oppioidi devono essere usati con cautela in pazienti che soffrono di mixedema, ipotiroidismo o insufficienza corticosurrenale (ad esempio, malattia di Addison).

È stato riscontrato che gli oppioidi aumentano la pressione nel tratto biliare; pertanto devono essere usati con cautela in pazienti che soffrono di disfunzione del tratto biliare.

Gli oppioidi devono essere usati con cautela in pazienti anziani o debilitati.

I tentativi di suicidio con oppioidi, principalmente in associazione con antidepressivi triciclici, alcol e altre sostanze con effetti sul SNC, rientrano nel quadro clinico della dipendenza da sostanze. La valutazione individuale e la pianificazione del trattamento, che possono comprendere l'assistenza in regime di ricovero, devono essere considerate nei pazienti che, nonostante un adeguato trattamento farmacologico, manifestano un uso incontrollato di sostanze illegali e comportamento a rischio persistentemente elevato.

Test sulle urine devono essere eseguiti a intervalli regolari per lo screening delle sostanze.

Avvertenza doping

Per chi svolge attività sportiva: l'uso del farmaco senza necessità terapeutica costituisce doping e può determinare comunque positività ai test antidoping.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione con Subutex iniettabile a rilascio prolungato.

È indicata cautela per l'uso di Subutex iniettabile a rilascio prolungato con:

Bevande alcoliche o medicinali contenenti alcol

Subutex iniettabile a rilascio prolungato non deve essere usato insieme a bevande alcoliche o medicinali contenenti alcol, poiché l'alcol accresce l'effetto sedativo di buprenorfina e aumenta il rischio di depressione respiratoria, sedazione profonda, coma e decesso (vedere paragrafo 4.7).

Farmaci sedativi come benzodiazepine o farmaci correlati

L'uso concomitante di oppioidi e medicinali sedativi come benzodiazepine o farmaci correlati aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte a causa dell'effetto depressore additivo sul SNC. La dose e la durata dell'uso concomitante devono essere limitate (vedere paragrafo 4.4).

<u>Gabapentinoidi</u>

Questa associazione può portare al decesso a causa di depressione respiratoria. Pertanto, i dosaggi devono essere attentamente monitorati e questa associazione deve essere evitata nei casi ove sussista un rischio di misuso. I pazienti devono essere avvisati di non usare i gabapentinoidi (ad esempio pregabalin e gabapentin) in concomitanza con questo medicinale, e di farlo solo attenendosi alle istruzioni del medico (vedere paragrafo 4.4).

Altre sostanze ad azione depressiva sul sistema nervoso centrale, altri derivati oppioidi (ad esempio metadone, analgesici e sedativi della tosse), alcuni antidepressivi, sedativi antagonisti dei recettori H_1 , barbiturici, ansiolitici diversi dalle benzodiazepine, neurolettici, clonidina e sostanze correlate: queste associazioni potenziano l'effetto depressivo sul sistema nervoso centrale. Il ridotto livello di attenzione può rendere pericoloso guidare veicoli e utilizzare macchinari.

Analgesici oppioidi

Può essere difficile ottenere un'analgesia adeguata quando viene somministrato un agonista oppioide completo in pazienti trattati con buprenorfina. Esiste pertanto la possibilità di sovradosaggio con un agonista completo, in particolare quando si cerca di contrastare gli effetti di agonista parziale di buprenorfina o quando i livelli plasmatici di buprenorfina sono in calo (vedere paragrafo 4.4 "Trattamento del dolore").

Naltrexone e nalmefene

Naltrexone e nalmefene sono antagonisti degli oppioidi che possono bloccare gli effetti farmacologici di buprenorfina. Per i pazienti dipendenti da oppioidi in trattamento con buprenorfina, gli antagonisti naltrexone e nalmefene possono causare la precipitazione di sintomi di astinenza da oppioidi prolungati e intensi. Nei pazienti trattati con naltrexone o nalmefene, gli effetti terapeutici previsti della somministrazione di buprenorfina possono essere bloccati da naltrexone o nalmefene.

Medicinali serotoninergici

Medicinali serotoninergici, come gli inibitori delle monoaminossidasi (anti MAO), gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), gli inibitori della ricaptazione della serotonina-noradrenalina (SNRI) o gli antidepressivi triciclici in quanto aumenta il rischio di sindrome serotoninergica, un'affezione potenzialmente rischiosa per la vita (vedere paragrafo 4.4).

Inibitori delle monoaminossidasi (IMAO)

In base all'esperienza con la morfina, l'uso concomitante di inibitori delle monoaminossidasi (IMAO) può provocare un potenziamento dell'effetto degli oppioidi.

Inibitori del CYP3A4

Gli effetti degli inibitori del CYP3A4 somministrati in concomitanza sull'esposizione a buprenorfina nei soggetti trattati con Subutex iniettabile a rilascio prolungato non sono stati studiati e possono dipendere dalla via di somministrazione. Uno studio d'interazione di buprenorfina sublinguale con ketoconazolo (un potente inibitore del CYP3A4) ha evidenziato un aumento della C_{max} e dell'AUC di buprenorfina (rispettivamente del 50% e del 70%) e, in misura inferiore, del metabolita, norbuprenorfina. L'iniezione di buprenorfina evita gli effetti di primo passaggio, pertanto si prevede che gli inibitori del CYP3A4 (ad esempio inibitori delle proteasi come ritonavir, nelfinavir o indinavir; antimicotici azolici come ketoconazolo, fluconazolo o itraconazolo; antibiotici macrolidi; o succo di pompelmo) avranno meno effetto sul metabolismo di buprenorfina quando la loro somministrazione avviene in concomitanza con Subutex iniettabile a rilascio prolungato, rispetto alla co-somministrazione con buprenorfina sublinguale. Nel trasferimento da buprenorfina sublinguale a Subutex iniettabile a rilascio prolungato, i pazienti in trattamento continuo con un inibitore del CYP3A4 potranno dover essere monitorati attentamente a garanzia di livelli plasmatici adeguati di buprenorfina. I pazienti già in trattamento con Subutex iniettabile a rilascio prolungato e che iniziano il trattamento con un inibitore del CYP3A4 dovranno essere monitorati per rilevare segni e sintomi di sovradosaggio. Se un paziente viene trattato in concomitanza con Subutex iniettabile a rilascio prolungato e un inibitore del CYP3A4 e interrompe l'assunzione dell'inibitore del CYP3A4, deve essere monitorato per rilevare sintomi di astinenza.

Induttori del CYP3A4

Gli effetti degli induttori del CYP3A4 somministrati in concomitanza sull'esposizione a buprenorfina nei soggetti trattati con Subutex iniettabile a rilascio prolungato non sono stati studiati. Gli induttori del CYP3A4 possono aumentare il metabolismo di buprenorfina, con conseguente riduzione dei livelli di buprenorfina. Poiché l'iniezione di buprenorfina evita gli effetti di primo passaggio, si prevede che gli induttori del CYP3A4 (ad esempio fenobarbital, carbamazepina, fenitoina o rifampicina) avranno meno effetto sul metabolismo di buprenorfina quando la loro somministrazione avviene in concomitanza con Subutex iniettabile a rilascio prolungato, rispetto alla co-somministrazione con buprenorfina sublinguale. Nel trasferimento da buprenorfina sublinguale a Subutex iniettabile a rilascio prolungato, i pazienti in trattamento continuo con un induttore del CYP3A4 devono essere monitorati attentamente a garanzia di livelli plasmatici adeguati di buprenorfina. I pazienti già in trattamento con Subutex e che iniziano il trattamento con un induttore del CYP3A4 dovranno essere monitorati per rilevare segni e sintomi di astinenza. Se un paziente viene trattato in concomitanza con Subutex iniettabile a rilascio prolungato e un induttore del CYP3A4 e interrompe l'assunzione dell'induttore del CYP3A4, deve essere monitorato per rilevare sintomi di sovradosaggio.

Inibitori della UGT1A1

Gli inibitori della UGT1A1 possono influire sull'esposizione sistemica a buprenorfina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

A oggi, l'esperienza sull'uso di buprenorfina in donne in gravidanza è limitata. Gli studi sugli animali condotti con Subutex iniettabile a rilascio prolungato hanno mostrato una tossicità riproduttiva dovuta principalmente all'eccipiente N-metil-2-pirrolidone (NMP) (vedere paragrafo 5.3).

Subutex iniettabile a rilascio prolungato non deve essere usato durante la gravidanza a meno che le condizioni cliniche della donna rendano necessario il trattamento con buprenorfina.

Buprenorfina attraversa facilmente la barriera placentare e può causare depressione respiratoria nei neonati. L'esposizione cronica a buprenorfina durante la gravidanza può essere responsabile di una sindrome di astinenza nei neonati (ad esempio ipertonia, tremore neonatale, agitazione neonatale, mioclono o convulsioni). La sindrome è generalmente ritardata da alcune ore a diversi giorni dopo la nascita. A causa della lunga emivita della buprenorfina, si deve considerare un monitoraggio neonatale per diversi giorni al

termine della gravidanza, per prevenire il rischio di depressione respiratoria o sindrome di astinenza nei neonati.

Le donne dipendenti da oppioidi in terapia di mantenimento con buprenorfina possono richiedere un'analgesia supplementare durante il travaglio. L'uso di buprenorfina prima del parto può provocare depressione respiratoria nel neonato. Monitorare attentamente i neonati per eventuali segni di depressione respiratoria.

<u>Allattamento</u>

Buprenorfina e i suoi metaboliti sono escreti nel latte materno.

Deve essere usata cautela quando Subutex iniettabile a rilascio prolungato è somministrato alle donne che allattano. I benefici dell'allattamento con latte materno per la salute e per lo sviluppo del bambino devono essere considerati unitamente alla necessità clinica di Subutex iniettabile a rilascio prolungato per la madre e ai potenziali effetti avversi derivati dal farmaco o dalle condizioni cliniche materne di base sul lattante. Informare le donne che allattano con latte materno trattate con medicinali a base di buprenorfina di monitorare il lattante per rilevare aumento della sonnolenza e difficoltà respiratorie.

Fertilità

Non sono disponibili dati relativi agli effetti di buprenorfina sulla fertilità umana. Negli studi sugli animali condotti con buprenorfina sono stati osservati effetti avversi sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Subutex iniettabile a rilascio prolungato altera moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari in caso di somministrazione a pazienti dipendenti da oppioidi. Subutex iniettabile a rilascio prolungato può causare sonnolenza, capogiro o confusione mentale, soprattutto durante l'inizio del trattamento e l'aggiustamento della dose. Questo effetto può essere più marcato in caso di utilizzo insieme ad alcol o a sostanze ad azione depressiva sul sistema nervoso centrale (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

I pazienti devono essere avvertiti del rischio di usare macchinari pericolosi, incluse automobili, fino a quando non siano ragionevolmente certi dell'assenza di effetti avversi della terapia con buprenorfina sulla loro capacità di svolgere tali attività.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse al farmaco segnalate più comunemente durante negli studi clinici registrativi per buprenorfina compresse sublinguali sono state stipsi ed effetti generalmente associati ai sintomi di astinenza (ad esempio insonnia, cefalea, nausea, iperidrosi e dolore). Alcuni casi segnalati di crisi convulsive, vomito, diarrea e livelli elevati nei test della funzionalità epatica sono stati considerati gravi.

La frequenza delle reazioni avverse osservate durante gli studi clinici registrativi su Subutex iniettabile a rilascio prolungato era coerente con quella riportata con buprenorfina compresse sublinguali, ad eccezione delle reazioni in sede di iniezione (ad esempio eritema, indurimento, dolore e prurito).

Elenco delle reazioni avverse in forma di tabella

Le reazioni avverse al farmaco dovute al trattamento con buprenorfina sono presentate nella tabella di seguito. La tabella si basa sugli effetti avversi segnalati durante gli studi clinici e/o durante la sorveglianza post-marketing.

Le reazioni avverse sono presentate in base alla classificazione per sistemi e organi e per frequenza: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, <1/10); non comune ($\geq 1/1000$, <1/100); raro ($\geq 1/10000$, <1/1000); molto raro (<1/10000); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine di gravità decrescente.

La frequenza delle reazioni avverse segnalate nell'uso post-marketing non può essere stabilita, poiché esse derivano da segnalazioni spontanee. Di conseguenza, la frequenza di tali reazioni avverse è descritta come "non nota".

Classificazione	Molto comune	Comune	Non comune	Molto raro
per sistemi e	Wiote comune	Comune	1 ton comune	William I
organi				
Infezioni ed		Bronchite,	Cellulite in sede	
infestazioni		infezione,	di iniezione*	
111100000		influenza,	Infezione in sede	
		faringite,	di iniezione*	
		rinite	WI IIII OZIOII O	
Patologie del		Linfoadenopatia	1011	
sistema		Zimowa enopawa		
emolinfopoietico				
Disturbi del				Shock
sistema		\ (anafilattico,
immunitario				angioedema
				(edema di
				Quincke)
Disturbi del		Mancanza di appetito		,
metabolismo e				
della nutrizione		110		
Disturbi	Insonnia	Agitazione,	Allucinazioni	
psichiatrici		ansia,		
		depressione,		
		ostilità,		
		nervosismo,		
		paranoia,		
		pensiero anormale		
Patologie del	Cefalea	Letargia*,		
sistema nervoso		sedazione*,		
		vertigini,		
		capogiro,		
		ipertonia,		
		emicrania,		
		parestesia,		
		sonnolenza,		
		sincope,		
		tremore		
Patologie		Disturbo della		
dell'occhio		lacrimazione		
		Midriasi		
Patologie		Intervallo QT		
cardiache		prolungato all'ECG		
		Palpitazioni		
Patologie		Ipotensione		
vascolari		ortostatica,		
		Vasodilatazione		

Classificazione per sistemi e	Molto comune	Comune	Non comune	Molto raro
organi				
Patologie respiratorie, toraciche e		Naso che cola, tosse, dispnea,	Depressione respiratoria	Broncospasmo
mediastiniche		sbadigli		
Patologie gastrointestinali	Nausea	Stipsi, diarrea, secchezza della bocca, dispepsia, patologie gastrointestinali, flatulenza, disturbi dentali, vomito, dolore addominale		1910
Patologie			Necrosi epatica,	
epatobiliari			epatite	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Iperidrosi	Eruzione cutanea	10.	
Patologie del sistema muscoloscheletric o e del tessuto connettivo		Artralgia, dolore dorsale, dolore osseo, spasmi muscolari, mialgia, dolore al collo		
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Dismenorrea		
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia, sindrome di astinenza da sostanza d'abuso, dolore	Stanchezza* Eritema in sede di iniezione* Indurimento in sede di iniezione* Dolore in sede di iniezione* Prurito in sede di iniezione* Dolore toracico, brividi, malessere, edema periferico,	Lividura in sede di iniezione* Tumefazione in sede di iniezione*	
Esami diagnostici		piressia Enzimi epatici elevati*†		

^{*}Reazioni avverse osservate durante gli studi clinici registrativi di Subutex soluzione iniettabile a rilascio prolungato

Descrizione di altre reazioni avverse selezionate

[†]Il termine "enzimi epatici aumentati" comprende aumenti di ALT, AST, GGT, fosfatasi alcalina e/o bilirubina. Non vi sono stati casi di grave danno epatico da farmaco.

Di seguito è riportato un riepilogo delle segnalazioni di altri eventi avversi post-marketing, riguardanti altri prodotti contenenti buprenorfina, che sono considerati gravi o comunque degni di nota:

Nei pazienti con marcata dipendenza da sostanze d'abuso, la somministrazione iniziale di buprenorfina può causare una sindrome di astinenza da sostanza d'abuso simile a quella descritta per naloxone, se viene somministrata prima che si siano attenuati gli effetti dell'agonista risultanti dal recente uso o misuso di oppioidi (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Sindrome di astinenza da sostanza d'abuso neonatale è stata segnalata nei neonati le cui madri avevano ricevuto buprenorfina durante la gravidanza. Questa sindrome può essere più lieve e più prolungata rispetto alla sindrome di astinenza causata da un agonista μ-oppioide completo. La natura della sindrome può variare in base all'anamnesi di consumo di sostanza d'abuso della madre (vedere paragrafo 4.6).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: https://aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Il rischio di sovradosaggio esiste sia per i pazienti sia per le persone che non sono in trattamento ma che vengono a contatto con il medicinale a causa di abuso o esposizione accidentale.

Sintomi

La depressione respiratoria avente origine dal sistema nervoso centrale è il sintomo principale che richiede un intervento in caso di sovradosaggio, perché può causare arresto respiratorio e decesso (vedere paragrafo 4.4). Sintomi preliminari di sovradosaggio acuto possono includere anche sudorazione eccessiva, sonnolenza, miosi, ipotensione, nausea, vomito e disturbi del linguaggio.

Trattamento

Devono essere messe in atto misure di supporto generali, incluso lo stretto monitoraggio della funzione respiratoria e cardiaca del paziente. Si deve procedere al trattamento sintomatico della depressione respiratoria, istituendo misure di terapia intensiva standard. Si deve garantire la pervietà delle vie aeree e la ventilazione assistita o controllata. Il paziente deve essere trasferito in una struttura dotata di apparecchiature di rianimazione complete.

Se il paziente vomita, devono essere prese precauzioni per impedire l'aspirazione del vomito.

Si raccomanda l'uso di un antagonista degli oppioidi (cioè naloxone), nonostante il modesto effetto che può avere nell'invertire i sintomi respiratori di buprenorfina rispetto ai suoi effetti sugli agonisti degli oppioidi completi.

Se viene somministrato naloxone, la lunga durata d'azione di buprenorfina e le caratteristiche di rilascio prolungato di Subutex devono essere prese in considerazione nel determinare la durata del trattamento e la sorveglianza medica necessaria per invertire gli effetti di un sovradosaggio. Naloxone può essere eliminato più rapidamente di buprenorfina, consentendo un ritorno dei sintomi di sovradosaggio di buprenorfina precedentemente controllati; pertanto, potrebbe essere necessaria un'infusione continua. Se l'infusione non è possibile, può essere necessaria una somministrazione ripetuta di naloxone. Dosi fino a 2 mg di naloxone possono essere somministrate inizialmente e ripetute ogni 2-3 minuti fino all'ottenimento di una risposta soddisfacente; non deve essere superata una dose iniziale di 10 mg. Le velocità delle infusioni devono essere regolate in base alla risposta del paziente.

I medici devono considerare il ruolo e il contributo potenziali di buprenorfina, di altri oppioidi e di altri farmaci depressivi del SNC nella presentazione clinica del paziente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri farmaci del sistema nervoso; farmaci usati nei disturbi da disassuefazione; farmaci usati nella dipendenza da oppioidi, codice ATC: N07BC01

Meccanismo d'azione

Buprenorfina è un agonista parziale del recettore mu-oppioide e un antagonista del recettore kappa-oppioide. La sua attività nella terapia di mantenimento con oppioidi è attribuita alle sue proprietà lentamente reversibili con i recettori mu-oppioidi che, in un periodo prolungato, potrebbero ridurre al minimo il bisogno di oppioidi per i pazienti con dipendenza da oppioidi.

Effetti farmacodinamici

Elettrofisiologia cardiaca

ECG in serie sono stati raccolti dopo una dose singola e allo stato stazionario al fine di valutare l'effetto di Subutex iniettabile a rilascio prolungato sull'intervallo QT in cinque studi clinici, incluso lo studio di Fase 3. In uno studio di Fase 3, sette soggetti hanno riportato un aumento rispetto al QTc al basale superiore a 60 ms in qualsiasi momento [2/203 soggetti (1,0%) nel gruppo trattato con 300/100 mg e 5/201 soggetti (2,0%) nel gruppo trattato con 300/300 mg] e in un soggetto nel gruppo trattato con 300/300 mg è stato riscontrato un QTc superiore a 500 ms.

Questi risultati del QTc sono stati tutti sporadici e transitori e nessuno ha provocato ritmo ventricolare aberrante. L'esame dei dati dell'ECG e degli eventi avversi non ha evidenziato prolungamento del QT, sincope, crisi convulsive, tachicardia o fibrillazione ventricolare indotti da buprenorfina.

Un'analisi farmacocinetica/farmacodinamica dei dati del QT e delle concentrazioni plasmatiche di buprenorfina derivati da oltre 11.900 osservazioni di ECG in oltre 1.100 soggetti con disturbo da uso di oppioidi, che erano stati trattati con dosi di Subutex iniettabile a rilascio prolungato comprese tra 20 e 300 mg, ha stimato una pendenza non positiva suggerendo l'assenza di prolungamento dell'intervallo QTc concentrazione-dipendente.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di Subutex iniettabile a rilascio prolungato nel trattamento della dipendenza da oppioidi sono state valutate in uno studio registrativo multicentrico di Fase 3, della durata di 24 settimane, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, su pazienti in cerca di trattamento con dipendenza da oppioidi da moderata a severa. In questo studio, 504 pazienti sono stati randomizzati a uno dei seguenti regimi posologici: 6 dosi da 300 mg una volta al mese (300/300 mg; 201 soggetti), 2 dosi da 300 mg una volta al mese seguite da 4 dosi da 100 mg una volta al mese (300/100 mg; 203 soggetti) o 6 iniezioni sottocutanee una volta al mese di placebo con volume corrispondente (100 soggetti). Tutti i pazienti hanno ricevuto supporto psicosociale guidato manualmente almeno una volta alla settimana. Prima della prima dose, i soggetti sono stati indotti e stabilizzati con una dose da 8/2 a 24/6 mg al giorno di buprenorfina/naloxone film sublinguale per un minimo di 7 giorni. Dopo la randomizzazione, non è stata consentita la somministrazione supplementare di buprenorfina sublinguale. Dei 504 pazienti randomizzati, il 64% (129/201) dei soggetti nel gruppo 300/300 mg e il 62% (125/203) dei soggetti nel gruppo 300/100 mg hanno completato lo studio, rispetto al 34% (34/100) dei soggetti nel gruppo placebo. Le misure degli esiti di efficacia e sicurezza sono state valutate durante le visite settimanali. L'astinenza è stata valutata sulla base di test tossicologici sulle urine per gli oppioidi combinati con auto-segnalazioni di uso illecito di oppioidi. I

risultati dei campioni di urina e/o le auto-segnalazioni mancanti sono stati considerati positivi per gli oppioidi illeciti.

Lo studio ha soddisfatto l'endpoint primario di superiorità rispetto al placebo per quanto riguarda la percentuale di astinenza dei pazienti dall'uso di oppioidi, definita come la percentuale di campioni di urina negativi di ciascun paziente e le auto-segnalazioni negative di uso illecito di oppioidi dalla settimana 5 alla settimana 24 (Tabella 1). La percentuale di pazienti che hanno raggiunto il successo del trattamento (definito come pazienti con $\geq 80\%$ di settimane senza oppioidi) era più alta in misura statisticamente significativa nel gruppo trattato con Subutex iniettabile a rilascio prolungato rispetto al gruppo placebo. Non sono state osservate differenze clinicamente significative tra i gruppi trattati con il farmaco attivo. Astinenza e craving risultavano soppressi durante il periodo di studio.

Tabella 1 Endpoint primari e secondari chiave per l'efficacia in uno studio registrativo di Fase 3, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo in pazienti con dipendenza da oppioidi da moderata a severa

	Subutex iniettabile a rilascio prolungato	Subutex iniettabile a rilascio prolungato	Placebo			
	300/100 mg (n = 194)	300/300 mg (n = 196)	(n = 99)			
Astinenza percentuale (settimane senza oppioidi)						
Media (DS)	42,7%	41,3%	(5,0%)			
, ,	(38,50%)	(39,66%)	(16,98%)			
Valore p	< 0,0001	< 0,0001	-			
	Astinenza ≥ 80% (settimane sen	za oppioidi) (responder)				
Successo del	28,4%	29,1%	2,0%			
trattamento*						
Valore p	< 0,0001	< 0,0001	-			

^{*}Il successo del trattamento è stato definito come qualsiasi soggetto con ≥ 80% di campioni di urina negativi per gli oppioidi in combinazione con auto-segnalazioni negative per uso illecito di oppioidi tra la settimana 5 e la settimana 24. È stato applicato un "periodo di grazia" per le settimane da 1 a 4 per consentire ai pazienti di stabilizzarsi nel trattamento.

In questo studio di 24 settimane, la somministrazione di Subutex iniettabile a rilascio prolungato rispetto al placebo è stata associata a miglioramento dello stato di salute, aumento dell'occupazione, riduzione del ricorso all'assistenza sanitaria e aumento della soddisfazione riguardo al medicinale (88% vs 46% per il placebo alla settimana 25).

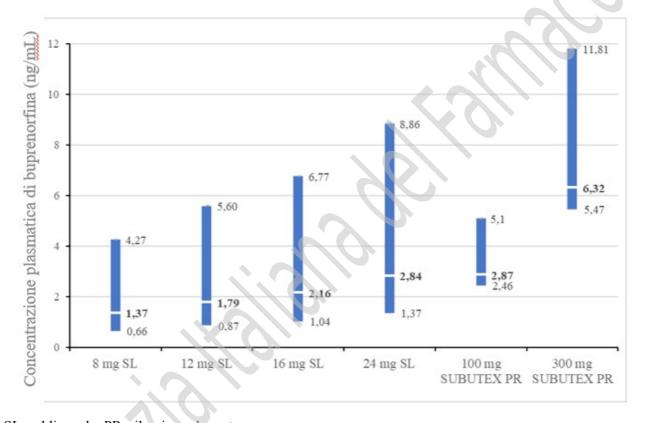
È stato condotto uno studio di sicurezza di Fase 3 a lungo termine, in aperto, multicentrico in pazienti in cerca di trattamento per valutare la sicurezza e la tollerabilità a lungo termine di Subutex iniettabile a rilascio prolungato. Lo studio ha arruolato 669 pazienti con dipendenza da oppioidi da moderata a severa: 412 soggetti *de novo* (non precedentemente trattati con Subutex) e 257 soggetti con roll-over dallo studio precedente (gruppo 300/100 mg: 112 soggetti; gruppo 300/300 mg: 113 soggetti; gruppo placebo: 32 soggetti). Tutti i soggetti hanno ricevuto almeno 1 dose di 300 mg di Subutex iniettabile a rilascio prolungato, seguita da una dose mensile flessibile di 100 mg o 300 mg per un totale di 12 iniezioni (*de novo*) o 6 iniezioni (roll-over); 406 soggetti hanno completato lo studio. Pochi soggetti (complessivamente il 2,2%) sono stati ritirati a causa di un evento avverso. Il dosaggio continuo con Subutex iniettabile a rilascio prolungato fino a 12 mesi di trattamento ha dimostrato un'efficacia persistente. I tassi di ritenzione dopo 12 mesi sono stati del 50,5% per i partecipanti trattati con Subutex iniettabile a rilascio prolungato negli studi randomizzati, in doppio cieco e in aperto combinati, e il 69,3% dei partecipanti era astinente alla fine dei 12 mesi di trattamento.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo l'iniezione sottocutanea di Subutex iniettabile a rilascio prolungato, si è osservato un picco di buprenorfina iniziale e il T_{max} mediano si è verificato 24 ore dopo l'iniezione. Dopo il picco di buprenorfina iniziale, le concentrazioni plasmatiche di buprenorfina si sono lentamente ridotte fino a un plateau. Lo stato stazionario è stato raggiunto dopo 6 mesi. I livelli plasmatici medi di buprenorfina al valore medio (C_{avg}), al valore massimo (C_{max}) e al valore minimo (C_{min}) allo stato stazionario sono presentati nella Figura 1, a confronto con buprenorfina transmucosale.

Figura 1 Confronto dell'esposizione plasmatica a buprenorfina allo stato stazionario tra buprenorfina transmucosale e Subutex iniettabile a rilascio prolungato ai livelli minimi (C_{trough}), medi (C_{avg}) e di picco (C_{max})



SL: sublinguale; PR: rilascio prolungato

Ciascuna barra mostra la media geometrica per la concentrazione minima di buprenorfina (in basso), la concentrazione plasmatica media (contrassegno bianco) e la concentrazione plasmatica di picco (in alto).

Allo stato stazionario, le concentrazioni plasmatiche di buprenorfina ottenute con la dose di mantenimento di 100 mg rientrano nell'intervallo conseguito con il trattamento transmucosale; le concentrazioni di picco possono risultare inferiori, mentre le concentrazioni medie e minime possono risultare superiori (vedere Figura 1). Questi livelli devono essere presi in considerazione al momento di trasferire un paziente consolidato in trattamento a lungo termine con buprenorfina transmucosale a Subutex iniettabile a rilascio prolungato.

Distribuzione

Buprenorfina si lega alle proteine per circa il 96%, principalmente ad alfa e beta-globuline.

Biotrasformazione

Buprenorfina viene metabolizzata al suo metabolita principale, norbuprenorfina, principalmente dal CYP3A4 e, in misura minore, dal CYP2C8. Norbuprenorfina può inoltre subire glucuronidazione. È stato riscontrato che norbuprenorfina si lega ai recettori oppioidi *in vitro*; tuttavia, non è stata studiata clinicamente per l'attività oppioide-simile.

La somministrazione sottocutanea di buprenorfina porta a concentrazioni plasmatiche significativamente inferiori del metabolita norbuprenorfina, rispetto alla somministrazione di buprenorfina sublinguale, per via dell'elusione del metabolismo di primo passaggio. Questo è evidenziato da un rapporto AUC norbuprenorfina/buprenorfina inferiore (da 0,20 a 0,40) dopo somministrazione sottocutanea, rispetto alla somministrazione sublinguale (da 0,70 a 2,11).

Eliminazione

L'emivita plasmatica terminale apparente di buprenorfina dopo somministrazione sottocutanea di Subutex iniettabile a rilascio prolungato variava tra 43 e 60 giorni a seguito del rilascio lento di buprenorfina dal depot sottocutaneo.

Uno studio del bilancio di massa condotto con buprenorfina somministrata per infusione endovenosa nell'uomo ha evidenziato un recupero completo della sostanza radiomarcata nelle urine (30%) e nelle feci (69%), raccolta fino a 11 giorni dopo la somministrazione. Quasi tutta la dose era costituita da buprenorfina, norbuprenorfina e due metaboliti di buprenorfina non identificati. Nelle urine, la maggior parte di buprenorfina e norbuprenorfina era coniugata (buprenorfina: 1% libera e 8,4% coniugata; norbuprenorfina: 2,7% libera e 8,8% coniugata). Nelle feci, la quasi totalità di buprenorfina e norbuprenorfina era libera (buprenorfina: 33% libera e 4,8% coniugata; norbuprenorfina: 21% libera e 2,1% coniugata).

Uno studio di valutazione dell'esposizione a buprenorfina da 22 a 38 mesi dopo l'ultima iniezione di Subutex iniettabile a rilascio prolungato ha indicato che buprenorfina può essere potenzialmente rilevata nel plasma e nelle urine nell'arco di tale periodo. In caso di rilevazione, le concentrazioni di buprenorfina nel plasma erano inferiori ai livelli noti per controllare i sintomi della malattia. Le concentrazioni nelle urine erano più variabili rispetto al plasma e in genere più elevate, a seconda del test utilizzato. Pertanto, si prevede che i pazienti risulteranno positivi per un tempo più lungo nei test sulle urine rispetto a quelli sul plasma.

Popolazioni speciali

Sulla base di analisi di farmacocinetica di popolazione, l'età, il sesso e l'origine etnica non avevano un effetto clinicamente di rilievo sulla farmacocinetica di Subutex.

Compromissione epatica

Non è stato studiato l'effetto della compromissione epatica sulla farmacocinetica di Subutex iniettabile a rilascio prolungato.

Buprenorfina non subisce un metabolismo di primo passaggio dopo la somministrazione sottocutanea di Subutex.

In uno studio clinico, l'esposizione a buprenorfina è stata determinata dopo la somministrazione di buprenorfina/naloxone 2,0 mg/0,5 mg compressa sublinguale a soggetti sani e a soggetti con vario grado di compromissione epatica. I soggetti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh classe A) non hanno avuto effetti clinicamente rilevanti sull'esposizione a buprenorfina. I soggetti con compromissione epatica moderata (Child-Pugh classe B) hanno riportato un aumento di 1,5-2 volte dell'esposizione plasmatica a buprenorfina, mentre nei soggetti con compromissione epatica severa (Child-Pugh classe C) è stato osservato un aumento di 3,5-4 volte.

Subutex iniettabile a rilascio prolungato può essere usato in pazienti con compromissione epatica lieve o moderata. Poiché i livelli di buprenorfina non possono essere rapidamente ridotti, si deve usare cautela nel trattamento con Subutex iniettabile a rilascio prolungato di pazienti con compromissione epatica moderata preesistente. Subutex iniettabile a rilascio prolungato non deve essere somministrato a pazienti con compromissione epatica severa preesistente (vedere paragrafi 4.2 e 4.3). I pazienti che sviluppano compromissione epatica da moderata a severa durante il trattamento con Subutex devono essere monitorati per segni e sintomi di tossicità o sovradosaggio causati dall'aumento dei livelli di buprenorfina (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione renale

Gli studi clinici su Subutex iniettabile a rilascio prolungato non hanno incluso soggetti con compromissione renale severa. L'eliminazione renale svolge un ruolo relativamente piccolo (~ 30 %) nella clearance complessiva di buprenorfina e metaboliti. Pertanto, non è richiesta alcuna modifica della dose in base alla funzionalità renale. I metaboliti di buprenorfina si accumulano nei pazienti con insufficienza renale. Si raccomanda cautela nella somministrazione a pazienti con compromissione renale severa (CLcr < 30 mL/min).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di genotossicità e tossicità della riproduzione e dello sviluppo a livelli di dose clinicamente rilevanti.

In uno studio di sviluppo embriofetale sul ratto, Subutex iniettabile a rilascio prolungato ha portato a maggiori perdite post-impianto e a ridotto peso fetale medio a 38 volte la massima esposizione nell'uomo a buprenorfina (AUC). Sono stati osservati effetti simili con un livello equivalente del sistema di rilascio da solo, e questo indica la loro possibile attribuzione al veicolo N-metil-2-pirrolidone (NMP). Alla stessa dose, aumenti delle incidenze di malformazioni scheletriche della testa e malformazioni viscerali sono stati osservati sia con Subutex iniettabile a rilascio prolungato sia con livelli equivalenti del sistema di rilascio. Non sono stati osservati effetti a 15 volte l'esposizione massima nell'uomo a buprenorfina (AUC) e a circa 144 volte la massima esposizione nell'uomo a NMP (C_{max}).

In uno studio embriofetale sul coniglio, la somministrazione di una singola iniezione sottocutanea di Subutex iniettabile a rilascio prolungato a femmine gravide ha portato a malformazioni e alterazioni scheletriche a 7 volte la massima esposizione nell'uomo a buprenorfina (AUC). Perdite post-impianto, malformazioni esterne, malformazioni viscerali e scheletriche sono state anche osservate a 15 volte la massima esposizione nell'uomo a buprenorfina (AUC). Sono stati osservati effetti simili con il sistema di rilascio da solo, e questo indica la loro possibile attribuzione al veicolo (NMP). Non sono stati osservati effetti a 2 volte la massima esposizione nell'uomo a buprenorfina e a circa 35 volte la massima esposizione nell'uomo a NMP (C_{max}).

In uno studio embriofetale sul coniglio, sono stati osservati feti con peso corporeo medio inferiore, malformazioni esterne alle dita e alterazioni viscerali della cistifellea a esposizioni pari a 89 volte la massima esposizione nell'uomo a NMP (AUC) dopo iniezioni sottocutanee giornaliere di NMP. Non sono stati osservati effetti avversi in alcun parametro fetale o materno a esposizioni pari a 15 volte la massima esposizione nell'uomo a NMP (AUC).

In uno studio sulla fertilità condotto nei ratti, variazioni anomale dello sviluppo fetale, inclusa letalità embrionale, sono state osservate nelle femmine trattate con ≥ 600 mg/kg di buprenorfina. Nei maschi, l'indice di fertilità e riproduttivo è risultato ridotto, come confermato dai parametri spermatici anomali. A una dose di 300 mg/kg di buprenorfina, pari a 15 volte la massima esposizione nell'uomo (AUC) a buprenorfina, non sono stati osservati effetti sulla fertilità e sui parametri riproduttivi.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

- Polyglactin (50:50)
- N-metil-pirrolidone (Ph.Eur.)

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

100 mg: 21 mesi 300 mg: 2 anni

Una volta estratto dal frigorifero, prima dell'uso il medicinale può essere conservato nella confezione originale a temperatura ambiente (non superiore a 25°C) per massimo 7 giorni.

Subutex iniettabile a rilascio prolungato deve essere eliminato in caso di conservazione a temperatura ambiente per un periodo superiore a 7 giorni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C) Non congelare.

Per le condizioni di conservazione dopo la rimozione del medicinale dal frigorifero vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Subutex 100 mg soluzione iniettabile a rilascio prolungato

Siringa preriempita da 1 mL in copolimero di olefina ciclica, con cappuccio della punta e tappo dello stantuffo in gomma bromobutilica, e corpo dello stantuffo in polipropilene.

Ogni siringa preriempita è fornita in un sacchetto di alluminio laminato con un assorbitore di ossigeno. Il sacchetto è confezionato in una scatola di cartone, che contiene anche un ago di sicurezza (19 G da 16 mm).

Subutex 300 mg soluzione iniettabile a rilascio prolungato

Siringa preriempita da 2,25 mL in copolimero di olefina ciclica, con cappuccio della punta e tappo dello stantuffo in gomma bromobutilica, e corpo dello stantuffo in polipropilene.

Ogni siringa preriempita è fornita in un sacchetto di alluminio laminato con un assorbitore di ossigeno. Il sacchetto è confezionato in una scatola di cartone, che contiene anche un ago di sicurezza (19 G da 16 mm).

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Dopo la somministrazione, bloccare l'elemento di protezione dell'ago in posizione spingendolo contro una superficie dura, come un tavolo.

Smaltire tutti i componenti della siringa in un contenitore sicuro per rifiuti taglienti.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Indivior Europe Limited 27 Windsor Place D02 DK44 Dublino 2

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

033791068 – "100 mg soluzione iniettabile a rilascio prolungato" 1 siringa preriempita da 0,5 mL 033791070 – "300 mg soluzione iniettabile a rilascio prolungato" 1 siringa preriempita da 1,5 mL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 02/06/2021

Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SUBUTEX 0,4 mg compresse sublinguali SUBUTEX 2 mg compresse sublinguali SUBUTEX 8 mg compresse sublinguali

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

SUBUTEX 0,4 mg compresse sublinguali

Una compressa sublinguale contiene:

principio attivo: buprenorfina cloridrato 0,432 mg equivalente a buprenorfina base 0,4 mg.

Eccipienti con effetti noti: lattosio monoidrato 29,626 mg.

SUBUTEX 2 mg compresse sublinguali

Una compressa sublinguale contiene:

principio attivo: buprenorfina cloridrato 2,16 mg equivalente a

buprenorfina base 2 mg.

Eccipienti con effetti noti: lattosio monoidrato 47,94 mg.

SUBUTEX 8 mg compresse sublinguali

Una compressa sublinguale contiene:

principio attivo: buprenorfina cloridrato 8,64 mg equivalente a buprenorfina base 8 mg.

Eccipienti con effetti noti: lattosio monoidrato 191,76 mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa sublinguale.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1Indicazioni terapeutiche

Terapia sostitutiva nella dipendenza da oppiacei, all'interno di un trattamento medico, sociale e psicologico.

4.2Posologia e modo di somministrazione

SUBUTEX compresse sublinguali deve essere utilizzato in adulti e ragazzi di età superiore ai 15 anni che abbiano espresso il consenso al trattamento della loro situazione di tossicodipendenza.

Posologia

Precauzioni da prendere prima della somministrazione

Prima di iniziare la terapia con SUBUTEX, il medico deve essere consapevole del profilo di agonista parziale della molecola di buprenorfina. La buprenorfina si lega ai recettori oppioidi μ e κ e può precipitare i sintomi da astinenza nei pazienti dipendenti da oppiacei. Devono essere presi in considerazione il tipo di dipendenza da oppiacei (ovvero oppiacei a breve o a lunga durata d'azione), il lasso di tempo

trascorso dall'ultima assunzione di oppiacei e il grado di dipendenza dagli oppiacei. Al fine di evitare la precipitazione dei sintomi da astinenza, deve essere intrapresa l'induzione con buprenorfina in presenza di sintomi oggettivi e chiari di astinenza, dimostrati per esempio da un punteggio che indica un'astinenza da lieve a moderata secondo la validata Scala Clinica per l'astinenza da oppiacei (COWS-Clinical Opioid Withdrawal Scale) (vedere paragrafo 4.4).

Prima di iniziare la terapia si raccomanda l'esecuzione di test di funzionalità epatica al basale e l'accertamento della presenza di epatite virale.

Si raccomanda un regolare monitoraggio della funzionalità epatica (vedere paragrafo 4.4).

Fase di induzione

Deve essere graduale, fino al raggiungimento della dose sostitutiva ottimale e i diversi dosaggi disponibili (compresse da 0,4 mg a 8 mg), consentono questa gradualità.

- Soggetti che si autosomministrano quotidianamente eroina: la buprenorfina è un agonista/antagonista che si comporta da antagonista se somministrato sotto l'effetto di un agonista puro, per cui deve essere somministrata quando compaiono i primi sintomi vegetativi di astinenza; diversamente la buprenorfina può di per sé indurre una sindrome di astinenza proporzionata allo stato di tolleranza del soggetto e quindi, all'ultima dose di eroina assunta.
- Soggetti in trattamento con metadone: 8 mg di buprenorfina hanno un'efficacia sostitutiva simile a quella di 30 mg di metadone. Prima di sostituire il metadone con la buprenorfina si consiglia di ridurre il dosaggio di metadone al di sotto dei 30 mg/die. Anche in questo caso, la prima somministrazione di buprenorfina deve avvenire in presenza dei primi sintomi vegetativi di astinenza da metadone. Diversamente la buprenorfina può di per sé indurre una sindrome di astinenza proporzionata allo stato di tolleranza del soggetto e quindi, all'ultima dose di metadone assunta.

Aggiustamento della posologia e mantenimento: la dose di SUBUTEX deve essere incrementata progressivamente in base alla risposta clinica del singolo paziente e non deve eccedere la dose massima singola giornaliera di 32 mg.

La dose viene modificata in base alla rivalutazione dello status clinico e psicologico del paziente.

Riduzione della dose e termine del trattamento: dopo raggiungimento di un soddisfacente periodo di stabilizzazione, la dose può essere ridotta gradualmente ad una dose di mantenimento qualora giudicato appropriato, alcuni in pazienti trattamento può essere interrotto. La disponibilità in compresse sublinguali da 0,4, 2 e 8 mg permette un decremento della dose.

I pazienti devono essere monitorati dopo il termine del trattamento con la buprenorfina a causa della possibilità di ricadute.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani: la sicurezza e l'efficacia di buprenorfina nei pazienti anziani di età superiore ai 65 anni non sono state stabilite.

Compromissione epatica:

Prima di iniziare la terapia si raccomanda l'esecuzione di test di funzionalità epatica al basale e la verifica della presenza di epatite virale (vedere paragrafo 4.4).

Sono stati trovati livelli plasmatici elevati di buprenorfina nei pazienti con compromissione epatica moderata e grave. I pazienti devono essere pertanto monitorati per segni e sintomi di tossicità o sovradosaggio causato da un aumento dei livelli di buprenorfina. SUBUTEX compresse sublinguali deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione epatica moderata (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Nei pazienti con grave insufficienza epatica l'uso di buprenorfina è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Compromissione renale: generalmente non è necessario modificare la dose di buprenorfina per pazienti con compromissione renale. Si raccomanda cautela nella somministrazione a pazienti con alterazioni della funzionalità renale in quanto può essere richiesto un aggiustamento della dose (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica: la sicurezza e l'efficacia di buprenorfina nei bambini di età inferiore ai 15 anni non sono state stabilite. SUBUTEX è controindicato nei bambini di età inferiore ai 15 anni (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Dal momento che non ci sono dati disponibili negli adolescenti (età compresa tra 15-18) i pazienti appartenenti a questo gruppo di età devono essere monitorati più attentamente durante il trattamento.

Modo di somministrazione

La somministrazione è sublinguale. I medici devono avvisare i pazienti che la via sublinguale è la sola via efficace e sicura per la somministrazione di questo farmaco. La compressa deve essere tenuta sotto la lingua finché non si dissolve completamente, cosa che in genere si verifica in 5-10 minuti. I pazienti non devono deglutire o consumare cibo o bevande finché la compressa non è completamente dissolta. La dose è costituita da compresse di SUBUTEX 0,4 mg, SUBUTEX 2 mg e SUBUTEX 8 mg, che possono essere posizionate sotto la lingua contemporaneamente o in due porzioni separate; la seconda porzione deve essere posizionata sotto la lingua immediatamente dopo la dissoluzione della prima.

4.3Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1; grave insufficienza respiratoria, grave insufficienza epatica (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.2), alcolismo acuto o delirium tremens (vedere paragrafi 4.2 e 4.4); trattamento contemporaneo con anti MAO (vedere paragrafo 4.5); soggetti di età inferiore ai 15 anni (vedere paragrafi 4.2 e 4.4); allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

SUBUTEX compresse sublinguali è raccomandato solo per il trattamento della dipendenza da oppiacei.

Il medico deve prestare attenzione al rischio di abuso e uso improprio (ad esempio la somministrazione endovenosa) soprattutto all'inizio del trattamento.

<u>Uso improprio, abuso e diversione</u>: così come accade per altri oppioidi, legali o illeciti, SUBUTEX può essere oggetto di uso improprio o di abuso. Alcuni dei rischi di uso improprio e abuso includono sovradosaggio, diffusione di infezioni virali di origine ematogena o infezioni localizzate e sistemiche, depressione respiratoria e danni epatici (vedere paragrafo 4.8).

L'uso improprio di SUBUTEX da parte di qualcuno che non sia il paziente predestinato espone nuovi soggetti con dipendenza da droghe ad assumere la buprenorfina come droga d'abuso principale e ciò costituisce quindi un ulteriore rischio; ciò potrebbe verificarsi se il medicinale viene distribuito per uso illecito direttamente dal paziente predestinato oppure se il medicinale non viene salvaguardato dal furto.

Il trattamento subottimale con SUBUTEX può provocare l'uso errato da parte del paziente, portando al sovradosaggio o all'abbandono del trattamento. Un paziente sottoposto a sottodosaggio con SUBUTEX può continuare a rispondere ai sintomi di astinenza non controllati ricorrendo all'automedicazione con oppioidi, alcol o altri sedativi ipnotici come le benzodiazepine.

Per ridurre al minimo il rischio di uso improprio, abuso e diversione, i medici devono adottare le precauzioni appropriate nel prescrivere e dispensare SUBUTEX, ad esempio evitare di prescrivere più rinnovi in una fase precoce del trattamento, e svolgere visite di follow-up del paziente con un monitoraggio clinico adeguato alle esigenze del paziente.

Sindrome da serotonina

La somministrazione concomitante di Subutex e di altri agenti serotoninergici, come gli inibitori delle monoaminossidasi (anti MAO), gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), gli inibitori della ricaptazione della serotonina-noradrenalina (SNRI) o gli antidepressivi triciclici può provocare la sindrome serotoninergica, un'affezione potenzialmente rischiosa per la vita (vedere paragrafo 4.5).

Nel caso in cui sia clinicamente giustificato un trattamento concomitante con altri agenti serotoninergici, si consiglia un'attenta osservazione del paziente, in particolare all'inizio del trattamento e agli incrementi di dose.

I sintomi della sindrome serotoninergica comprendono alterazioni dello stato mentale, instabilità autonomica, anomalie neuromuscolari e/o sintomi gastrointestinali.

Se si sospetta la sindrome serotoninergica, è necessario considerare una riduzione della dose o una sospensione della terapia, a seconda della severità dei sintomi. <u>Depressione respiratoria</u>: sono stati segnalati alcuni casi di decesso in seguito a depressione respiratoria quando la buprenorfina è stata usata in associazione con le benzodiazepine (vedere paragrafo 4.5) o quando la buprenorfina non è stata utilizzata in accordo con quanto riportato nel riassunto delle caratteristiche di prodotto.

Sono stati segnalati decessi anche in associazione alla somministrazione concomitante di buprenorfina e altri farmaci depressori del sistema nervoso centrale (depressori del SNC) quali alcool e altri oppioidi (vedere paragrafo 4.5).

Se la buprenorfina viene somministrata ad alcuni individui non dipendenti da oppioidi, che non tollerano gli effetti degli oppioidi, si può verificare depressione respiratoria potenzialmente fatale.

La buprenorfina può causare depressione respiratoria grave, potenzialmente fatale in bambini che la ingeriscono accidentalmente. Proteggere i bambini dall'esposizione accidentale.

Questo prodotto deve essere utilizzato con cautela in pazienti affetti da asma o insufficienza respiratoria (per es., malattia polmonare ostruttiva cronica, cuore polmonare, riserva respiratoria ridotta, ipossia, ipercapnia, depressione respiratoria preesistente o cifoscoliosi, deviazione della colonna vertebrale che può portare a dispnea). I pazienti che presentano i fattori di rischio fisici e/o farmacologici sopra descritti devono essere monitorati e può essere presa in considerazione una riduzione della dose.

Rischio derivante dall'uso concomitante di medicinali sedativi (come benzodiazepine) o farmaci correlati: l'uso concomitante di SUBUTEX e medicinali sedativi come benzodiazepine o farmaci correlati può causare sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante di questi medicinali sedativi deve essere riservata ai pazienti per i quali non sono possibili opzioni alternative di trattamento. Se viene presa la decisione di prescrivere SUBUTEX contemporaneamente a medicinali sedativi, deve essere usata la dose efficace più bassa, e la durata del trattamento deve essere la più breve possibile.

I pazienti devono essere seguiti attentamente per segni e sintomi di depressione respiratoria e sedazione. A tale riguardo, si raccomanda fortemente di informare i pazienti e chi si prende cura di loro di essere a conoscenza di questi sintomi (vedere paragrafo 4.5).

Disturbi respiratori legati al sonno

Gli oppioidi possono causare disturbi respiratori legati al sonno, incluse apnea centrale del sonno (CSA) e l'ipossiemia correlata al sonno. L'uso di oppioidi aumenta il rischio di CSA in modo dose_dipendente. Nei pazienti che presentano CSA, prendere in considerazione la riduzione del dosaggio totale di oppioidi.

Dipendenza: la buprenorfina è un agonista parziale che si lega ai recettori μ (mu)-oppioidi e la somministrazione cronica produce dipendenza del tipo oppioide. Studi sugli animali, nonché l'esperienza clinica, hanno dimostrato che la buprenorfina può produrre dipendenza, ma ad un livello inferiore rispetto a un agonista completo (ad es. la morfina).

In genere la sindrome di astinenza è più lieve rispetto a quella di un agonista completo, e può avere un'insorgenza ritardata.

Si sconsiglia una brusca interruzione del trattamento, dal momento che può causare una sindrome da astinenza la cui insorgenza può essere ritardata.

Epatite, eventi epatici: sono stati riportati casi di danni epatici acuti in soggetti dipendenti da oppioidi, tanto nelle sperimentazioni cliniche quanto nelle segnalazioni post-marketing relative alle reazioni avverse (vedere paragrafo 4.8). Lo spettro delle anomalie varia dall'aumento transitorio asintomatico delle transaminasi epatiche a segnalazioni di casi di epatite citolitica, insufficienza epatica, necrosi epatica, sindrome epatorenale, encefalopatia epatica e decesso. In molti casi la presenza di preesistente danno mitocondriale (malattia genetica, anomalie degli enzimi epatici, infezioni da virus dell'epatite B o epatite C, abuso di alcol, anoressia, uso concomitante di altri farmaci potenzialmente epatotossici) e l'uso di sostanze d'abuso per via iniettiva possono avere un ruolo causale o aggiuntivo. È opportuno tener conto di questi importanti fattori prima di prescrivere SUBUTEX e durante il trattamento.

Quando si sospetta un evento epatico, devono essere effettuate ulteriori valutazioni biologiche ed eziologiche. In base ai risultati, il medicinale può essere sospeso in via cautelativa per prevenire sintomi di astinenza e il ritorno all'uso illecito di droghe. Se si continua il trattamento, si deve monitorare attentamente la funzionalità epatica. Pazienti positivi all'epatite virale, che ricevono terapie concomitanti (vedere paragrafo 4.5) e/o che hanno disfunzioni epatiche preesistenti sono esposti a un rischio maggiore di danno epatico e tali fattori sottostanti devono essere tenuti in considerazione prima della prescrizione di SUBUTEX e durante il trattamento (vedere paragrafo 4.2).

Precipitazione della sindrome da astinenza da oppioidi: nell'iniziare il trattamento con SUBUTEX, è importante essere consapevoli del profilo di parziale agonista della buprenorfina. La buprenorfina somministrata per via sublinguale può precipitare i sintomi di astinenza nei pazienti dipendenti da oppioidi se la somministrazione avviene prima che gli effetti dell'agonista derivanti dall'uso recente di oppioidi o di abuso siano diminuiti, in modo particolare nel caso in cui la somministrazione avvenga a meno di 6 ore dall'assunzione dell'ultima dose di eroina o di altro oppioide a breve durata d'azione, oppure nel caso in cui la somministrazione avvenga a meno di 24 ore dall'assunzione dell'ultima dose

di metadone. Al fine di evitare la precipitazione dei sintomi di astinenza, al momento dell'induzione dagli oppioidi a breve o a lunga durata di azione, il paziente deve mostrare segni oggettivi e sintomi di astinenza prima della dose di induzione (vedere paragrafo 4.2).

In caso di sospensione brusca del trattamento farmacologico di mantenimento, segni di astinenza possono comparire tre giorni dopo la sospensione stessa, raggiungendo un massimo dal terzo al quinto giorno per poi diminuire progressivamente nell'arco di 8-10 giorni.

I sintomi di astinenza possono essere anche associati a dosaggio subottimale.

Compromissione epatica:

Sono stati riscontrati livelli plasmatici elevati di buprenorfina nei pazienti con compromissione epatica moderata e grave (vedere paragrafo 5.2). I pazienti devono essere monitorati per la eventuale comparsa di segni e sintomi di tossicità o sovradosaggio causato da un aumento dei livelli di buprenorfina (vedere paragrafo 4.2). SUBUTEX compresse sublinguali deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione epatica moderata. Nei pazienti con grave insufficienza epatica l'uso di buprenorfina è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Compromissione renale: l'eliminazione per via renale può essere prolungata dal momento che il 30% della dose somministrata viene

eliminato per via renale. I metaboliti della buprenorfina si accumulano nei pazienti con insufficienza renale. Si raccomanda cautela nel dosaggio in pazienti con alterazione della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.2).

Reazioni allergiche: casi di ipersensibilità acuta e cronica alla buprenorfina sono stati riportati sia durante gli studi clinici che nell'esperienza post-commercializzazione. I segni e i sintomi più comuni includono eruzioni cutanee, orticaria e prurito. Sono stati riportati casi di broncospasmo, angioedema e shock anafilattico. Una anamnesi positiva di ipersensibilità alla buprenorfina rappresenta una controindicazione all'uso della stessa.

Nonostante la depressione respiratoria possa diventare evidente a dosi superiori all'intervallo terapeutico raccomandato, dosi all'interno dell'intervallo terapeutico raccomandato possono causare depressione respiratoria clinicamente significativa in alcune circostanze.

Avvertenze generali riguardanti la somministrazione di oppioidi:

- Gli oppioidi possono causare ipotensione ortostatica (vedere paragrafo 4.8).
- Gli oppioidi possono aumentare la pressione del liquido cerebrospinale provocando crisi convulsive, pertanto devono essere usati con cautela in pazienti con trauma cranico, lesioni intracraniche o in altre condizioni in cui la pressione cerebrospinale può essere aumentata o in caso di anamnesi di crisi convulsive.
- La miosi indotta da oppioidi, i cambiamenti del livello di coscienza o della percezione del dolore come sintomo della patologia possono interferire con la valutazione del paziente, confondere la diagnosi o nascondere il decorso clinico di patologie concomitanti.
- Gli oppioidi devono essere usati con cautela in pazienti che soffrono di mixedema, ipotiroidismo o insufficienza corticosurrenale (per es., morbo di Addison).
- •Gli oppiodi devono essere usati con cautela nei pazienti con psicosi tossica
- Gli oppioidi devono essere usati con cautela in pazienti che soffrono di ipotensione, ipertrofia prostatica o stenosi uretrale.
- È stato riscontrato che gli oppioidi aumentano la pressione intracoledocale; pertanto devono essere usati con cautela in pazienti che soffrono di disfunzione del tratto biliare.
- Gli oppioidi devono essere somministrati con cautela a pazienti anziani o debilitati.

<u>Uso pediatrico</u>: nessun dato è disponibile nei ragazzi al di sotto dei 15 anni d'età; perciò SUBUTEX non deve essere somministrato a soggetti di età inferiore ai 15 anni (vedere paragrafi 4.2 e 4.3).

Avvertenza doping

Per chi svolge attività sportiva: l'uso del farmaco senza necessità terapeutica costituisce doping e può determinare comunque positività ai test antidoping

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

SUBUTEX contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

SUBUTEX deve essere usato con cautela quando somministrato con:

• Alcol: l'alcol incrementa l'effetto sedativo della buprenorfina, SUBUTEX non deve essere assunto con bevande alcoliche e deve essere utilizzato con precauzione con farmaci contenenti alcol (vedere paragrafi 4.4, 4.7 e 4.8).

SUBUTEX deve essere usato con cautela se somministrato insieme a:

Farmaci sedativi come benzodiazepine o farmaci correlati: l'uso concomitante di oppioidi e medicinali sedativi benzodiazepine o farmaci correlati aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte a causa dell'effetto depressore additivo sul SNC. La dose e la durata dell'uso concomitante devono essere limitate (vedere paragrafo 4.4). I pazienti devono essere strettamente monitorati guando tale associazione viene prescritta e questa associazione deve essere evitata laddove vi sia il rischio di abuso. I pazienti devono essere avvisati dell'estremo pericolo legato all'autosomministrazione di benzodiazepine non prescritte durante l'assunzione di questo medicinale e informati del fatto che l'uso di benzodiazepine in concomitanza con guesto medicinale deve avvenire unicamente in base a una prescrizione (vedere paragrafi 4.4 e 4.8);

- Medicinali serotoninergici, come gli inibitori delle monoaminossidasi (anti MAO), gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), gli inibitori della ricaptazione della serotonina-noradrenalina (SNRI) o gli antidepressivi triciclici in quanto aumenta il rischio di sindrome serotoninergica, un'affezione potenzialmente rischiosa per la vita (vedere paragrafo 4.4).
- Altri farmaci depressori del sistema nervoso centrale: combinare farmaci depressori del sistema nervoso centrale con la buprenorfina aumenta la depressione del sistema nervoso centrale (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Il ridotto livello di attenzione può rendere pericoloso la guida dei veicoli e l'uso di macchinari (vedere paragrafo 4.7). Esempi di depressori del sistema nervoso centrale sono: altri derivati dell'oppio (ad esempio, metadone, analgesici e sedativi della tosse), alcuni antidepressivi, sedativi antagonisti dei recettori H₁, barbiturici, ansiolitici, neurolettici, clonidina e sostanze correlate;
- Inibitori delle monoaminoossidasi (IMAO): in base a quanto accade con la morfina, è possibile un'accentuazione degli effetti di altri oppiacei. Evitare la somministrazione contemporanea e nelle due settimane successive all'interruzione del trattamento con IMAO (vedere paragrafo 4.3);
- Analgesici oppiacei: le proprietà analgesiche di altri oppiacei quali il metadone e altri analgesici di livello III (idromorfone, ossicodone o fentanil) possono essere ridotte in pazienti trattati con buprenorfina per la dipendenza da oppiacei. Può essere difficile raggiungere un'adeguata analgesia quando viene somministrato un agonista completo degli oppioidi a pazienti trattati con buprenorfina. Per contro, deve essere considerata la possibilità di sovradosaggio con dosi di agonisti completi, quali metadone o analgesici di III livello, superiori a quelle usuali, soprattutto quando si tenta di contrastare gli effetti dell'agonista parziale buprenorfina o quando i livelli plasmatici di buprenorfina stanno diminuendo. Pazienti con necessità di analgesia e sottoposti a trattamento per dipendenza da oppiacei possono meglio da team multidisciplinari che essere gestiti al comprendano sia lo specialista per la terapia del dolore che quello per la dipendenza da oppiacei (vedere paragrafo 4.4, "Precipitazione della sindrome da astinenza da oppioidi");
- Naltrexone: il naltrexone è un antagonista degli oppioidi in grado di bloccare gli effetti farmacologici della buprenorfina. Per i pazienti dipendenti da oppioidi, in trattamento con buprenorfina,

l'antagonista naltrexone può scatenare l'improvvisa comparsa di sintomi intensi e prolungati di astinenza da oppioidi. Per i pazienti in trattamento con naltrexone, gli effetti terapeutici attesi della somministrazione di buprenorfina possono essere bloccati dall'antagonista naltrexone.

- Inibitori del CYP3A4: uno studio di interazione di buprenorfina con ketoconazolo (un potente inibitore del CYP3A4) ha evidenziato un aumento del Cmax e dell'AUC (area sotto la curva) di buprenorfina (rispettivamente del 50 % e 70% circa) e, in misura inferiore, di norbuprenorfina. I pazienti in trattamento con buprenorfina devono essere attentamente monitorati. Può infatti rendersi necessaria una lenta riduzione della dose se farmaci inibitori del CYP3A4 (ad esempio inibitori delle proteasi di HIV, antibiotici macrolidi e azoli antifungini, gestodene, TAO) sono somministrati in concomitanza.
- Induttori del CYP3A4: l'uso concomitante degli induttori del CYP3A4 e della buprenorfina può ridurre le concentrazioni plasmatiche di buprenorfina, provocando potenzialmente un trattamento subottimale della dipendenza da oppiacei con buprenorfina. Si consiglia di monitorare con attenzione i pazienti in trattamento con SUBUTEX, se vengono somministrati contemporaneamente tali induttori enzimatici (per es. fenobarbital, carbamazepina, fenitoina, rifampicina). La dose della buprenorfina o dell'induttore del CYP3A4 può dover essere aggiustata conseguentemente.

4.6Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non ci sono sufficienti dati nell'uomo per valutare la sicurezza di buprenorfina quando somministrata durante la gravidanza. Buprenorfina deve essere usata durante la gravidanza solo se il possibile beneficio terapeutico giustifica i possibili rischi per il feto. Verso la fine della gravidanza, dosi elevate di buprenorfina possono indurre depressione respiratoria nel neonato anche dopo un periodo di somministrazione breve. La somministrazione prolungata buprenorfina da parte della madre durante gli ultimi tre mesi di gravidanza può provocare sindrome da astinenza nel neonato (ad esempio, ipertonia, tremore neonatale, agitazione neonatale, mioclono o convulsioni). La sindrome si manifesta in genere da alcune ore a vari giorni dopo la nascita (vedere paragrafo 4.8).

A causa della lunga emivita di buprenorfina, deve essere preso in considerazione il monitoraggio neonatale per parecchi giorni al termine della gravidanza per prevenire il rischio di depressione respiratoria o della sindrome da astinenza nei neonati.

Allattamento

Come evidenziato negli studi sui ratti, la buprenorfina può potenzialmente inibire la secrezione o la produzione di latte. Inoltre, poiché la buprenorfina viene secreta nel latte materno, l'allattamento è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

Gli studi sugli animali hanno mostrato tossicità a livello della funzione riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il potenziale rischio per l'uomo non è noto.

4.7Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

SUBUTEX ha una moderata influenza sull'abilità di guidare e sull'uso di macchinari quando somministrato in pazienti dipendenti da oppioidi.

Il medicinale può causare sonnolenza, capogiri o confusione mentale, in particolar modo durante la fase di induzione del trattamento e di aggiustamento della dose. Quando assunto insieme ad alcol o a farmaci che esplicano una azione di tipo depressivo sul sistema nervoso centrale tale effetto rischia di essere più marcato (vedere paragrafi 4.4 e 4.5). È opportuno rammentare ai pazienti di prestare massima attenzione nella guida di veicoli e nell'utilizzo di macchinari pericolosi nel caso in cui la buprenorfina incida sull'esecuzione di tali attività.

4.8Effetti indesiderati

Le reazioni avverse da farmaco più comuni sono quelle correlate ai sintomi di astinenza (cioè insonnia, cefalea, nausea e iperidrosi) e dolore.

Tabella riepilogativa delle reazioni avverse

La tabella 1 riassume:

Le reazioni avverse osservate durante i principali studi clinici.

La frequenza degli effetti collaterali elencati di seguito è definita in base alla seguente convenzione: Molto comune (≥1/10); Comune

 $(\ge 1/100, <1/10)$; Non comune $(\ge 1/1.000, <1/100)$; Raro $(\ge 1/10.000, <1/1.000)$; Molto raro (< 1/10.000).

• Le reazioni avverse più comunemente riportate durante la sorveglianza post commercializzazione.

La frequenza degli eventi non riportati nei principali studi clinici non può essere stimata e viene definita come non nota.

Le reazioni avverse del farmaco sono presentate secondo la classificazione per sistemi e organi MedDRA, nell'ordine concordato a livello internazionale in base al "preferred term" (termine preferito) e alla frequenza di segnalazione.

Tabella 1- Effetti indesiderati osservati nei principali studi						
clinici e/o durante la sorveglianza post-commercializzazione elencati per classe di sistema/organo						
elencati per clas	sse ai si	istema/organo				
CLASSE DI	Molto	Comune	Non	Raro	Frequen	
SISTEMA/ORG	comu	(≥1/100,	comune	(≥1/10.00	za non	
ANO	ne	<1/10)	(≥1/1.00	0,	nota	
	(≥1/10	0	0,	<1/1.000		
	,	Ω	<1/100))		
			,			
Infezioni ed infestazioni		Bronchite				
iniestazioni		Infezione				
		Influenza				
10		Faringite				
NO		Rinite				
Patologie del		Linfoadenop				
sistema		atie				
ematolinfopoi etico						
Disturbi del				Ipersensi		
sistema immunitario				bilità		
Disturbi del		Perdita di				
metabolismo e della		appetito				
nutrizione						
Disturbi	Inson	Irrequietezza	Psicosi,	Deperson	Farmaco	
psichiatrici	5011	equiceezza	1 310031,	alizzazion	-	

	nia	Ansia	Euforia	е	dipende
		Depressione		Allucinazi	nza
		Ostilità		oni	
		Nervosismo			
		Paranoia			
		Confusione			
		Pensiero anormale			5
				40	
Patologie del sistema nervoso	Cefale a	Sedazione Capogiri/Vert igini	Discorsi incoeren ti	Mancanz a di coordinaz	Convulsi oni
		Ipertonia		ione muscolar	
		Emicrania		е	
		Parestesia		Svenimen	
		Sonnolenza		to	
	11.5	Sincope			
		Tremori			
Patologie dell'occhio		Disturbi della lacrimazione	Diplopia		Miosi
dell occilio		Midriasi	Anomali e visive		
OUL			Congiun tivite		
Patologie cardiache		Palpitazioni	Cianosi		Tachicar dia Bradicar dia
Patologie		Vasodilatazio		Pallore	Ipertensi
vascolari		ne			one Ipotensi one

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Depressione respiratoria Tosse Sbadigli Dispnea	Ritenzio	Apnea	
Patologie renali ed urinarie			ne urinaria	20	
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Tinnito	S	2,
Patologie gastrointestin ali	Nause	Dolore addominale Stipsi Diarrea Secchezza delle fauci Dispepsia Disturbi gastrointesti nali Flatulenza Disturbi dentali Vomito			
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Iperid rosi	Eruzione cutanea			
Patologie del sistema muscoloschele trico e del tessuto connetivo		Artralgia Dolore alla schiena Dolore alle ossa Spasmi muscolari			

		Mialgia Dolori al collo			
Patologia dell'apparato riproduttivo e della mammella		Dismenorrea		20	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazi one	Sindro me da astine nza Dolor e	Astenia Dolore al petto Brividi di freddo Malessere Edema periferico Piressia	Debolez za, affatica mento		Sindrom e da astinenz a neonatal e

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Di seguito è riportato un riepilogo di altri eventi avversi postcommercializzazione considerati gravi o altrimenti significativi:

In caso di abuso o di uso improprio per via endovenosa del farmaco: reazioni locali, talvolta settiche (ascesso, cellulite), epatite acuta potenzialmente grave, polmonite, endocardite e altre infezioni gravi (vedere paragrafo 4.4).

Si è verificata depressione respiratoria. Sono stati riportati decessi causati da depressione respiratoria, in particolare quando buprenorfina è stata utilizzata in associazione alle benzodiazepine (vedere paragrafo 4.5) o quando la buprenorfina non è stata utilizzata in accordo al riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Sono stati riportati decessi in associazione a somministrazione concomitante di buprenorfina e altri farmaci depressori del sistema nervoso centrale quali alcol o altri oppioidi (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

I segni e i sintomi più comuni di ipersensibilità includono eruzioni cutanee, orticaria, prurito. Sono stati riportati casi di broncospasmo, depressione respiratoria, angioedema e shock anafilattico.

Si sono verificati casi di aumento delle transaminasi epatiche, epatite, epatite acuta, epatite citolitica, ittero, sindrome epatorenale, encefalopatia epatica e necrosi epatica (vedere paragrafo 4.4).

È stata riportata una sindrome neonatale da astinenza da droga fra i neonati di donne che avevano assunto buprenorfina durante la gravidanza. La sindrome può essere più lieve e più prolungata di quella determinata da agonisti completi a breve durata d'azione dei recettori µ degli oppioidi. La natura della sindrome può variare in base al passato da tossicodipendente della madre (vedere paragrafo 4.6).

Sono stati riportati casi di allucinazione, ipotensione ortostatica, ritenzione urinaria e vertigine (vedere paragrafo 4.4.).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

In linea di principio, in caso di sovradosaggio della buprenorfina, ci si deve attendere sintomi simili a quelli di altri oppioidi ad azione centrale. Le manifestazioni acute comprendono: miosi, sedazione, nausea, vomito, collasso cardiovascolare, depressione respiratoria.

Il principale sintomo che richiede intervento è la depressione respiratoria che può evolvere fino all'arresto respiratorio con il rischio di morte.

L'altro sintomo che può essere pericoloso è il vomito, di cui si deve prevenire l'aspirazione.

Trattamento

Nel caso di sovradosaggio devono essere messe in atto misure di supporto generali, incluso lo stretto monitoraggio dello stato respiratorio e cardiaco del paziente. In particolare si deve procedere al trattamento sintomatico della depressione respiratoria, mettendo in atto misure generali di rianimazione. Si deve garantire la pervietà delle vie aeree e la ventilazione assistita o controllata. Il paziente deve essere trasferito in un ambiente dotato di una struttura di rianimazione completa.

Se il paziente vomita, occorre prestare attenzione per impedire l'aspirazione del vomito.

È consigliato l'uso di un antagonista degli oppioidi (ad es. naloxone) tenendo presente che l'azione di contrasto dei sintomi respiratori della buprenorfina potrebbe essere meno efficace rispetto a quella esercitata nei confronti di altri agonisti completi degli oppioidi.

La lunga durata d'azione di buprenorfina deve essere tenuta in considerazione quando si determina la durata del trattamento necessario per contrastare l'effetto del sovradosaggio. Il naloxone può essere eliminato più rapidamente della buprenorfina, consentendo la ricomparsa dei sintomi da sovradosaggio di buprenorfina precedentemente controllati. Naloxone può non essere efficace nel risolvere la depressione respiratoria causata dalla buprenorfina; quindi l'obiettivo primario della gestione del sovradosaggio deve essere il ristabilire un'adeguata ventilazione, meccanicamente assistita, se necessario.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri farmaci del sistema nervoso; farmaci usati nei disturbi da disassuefazione; farmaci usati nella dipendenza da oppioidi

Codice ATC: N07BC01

La buprenorfina è un agonista/antagonista oppiaceo parziale che si lega ai recettori μ e κ del cervello. La sua attività nella terapia di

mantenimento è attribuibile al suo legame reversibile in modo lento con il recettore μ che, in un periodo prolungato, minimizza la necessità della droga per i pazienti tossicodipendenti.

Buprenorfina presenta un ampio margine di sicurezza dovuto alla sua parziale attività agonista/antagonista, che limita i suoi effetti depressivi, in particolar modo sulle funzioni cardiaca e respiratoria.

Durante gli studi clinici in soggetti con dipendenza da oppiacei, la buprenorfina ha dimostrato un effetto tetto per alcuni parametri, quali l'umore, la sensazione di benessere e la depressione respiratoria.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Quando somministrata per via orale, la buprenorfina è sottoposta ad un processo metabolico di "first-pass" epatico con N-dealchilazione e glicuronoconiugazione nell'intestino tenue. Perciò l'uso di questo farmaco per via orale è inappropriato.

Le concentrazioni plasmatiche al picco sono raggiunte 90 minuti dopo la somministrazione sublinguale e la relazione dose massimale-concentrazione è lineare tra 2 e 16 mg.

Distribuzione

L'assorbimento di buprenorfina è seguito da una rapida fase di distribuzione ed una emivita compresa tra 2 e 5 ore.

Metabolismo

Buprenorfina è metabolizzata per 14-N-dealchilazione a N-desalchil-buprenorfina (nota come norbuprenorfina) tramite il citocromo P450 CYP3A4 e glicuronoconiugazione della molecola di partenza e del metabolita dealchilato. La N-dealchilbuprenorfina è un μ agonista con debole attività intrinseca (vedere paragrafo 4.2).

Eliminazione

L'eliminazione di buprenorfina è bi- o tri-esponenziale, con una lunga fase di eliminazione terminale di 20-25 ore, dovuta in parte al riassorbimento della buprenorfina dopo idrolisi intestinale del derivato coniugato, ed in parte alla natura altamente lipofilica della molecola.

Buprenorfina è essenzialmente eliminata nelle feci per escrezione biliare dei metaboliti glicuronoconiugati (70%), la parte restante viene eliminata con le urine (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione Epatica

L'effetto della compromissione epatica sui parametri di farmacocinetica di buprenorfina è stato osservato in uno studio clinico post marketing dopo somministrazione di una singola dose di buprenorfina/naloxone 2,0/0,5 mg compresse sublinguali in soggetti sani e in soggetti con differenti gradi di compromissione epatica.

Con riferimento ai parametri farmacocinetici della buprenorfina è stato osservato che, rispetto ai soggetti sani, la Cmax aumentava di 1,2 volte, 1,1 volte e 1,7 volte, rispettivamente nei soggetti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh Class A), moderata (Child-Pugh Class B) e grave (Child-Pugh Class C). I valori di AUC nei soggetti con compromissione epatica lieve erano simili ai soggetti sani, mentre nei soggetti con compromissione epatica moderata e grave erano aumentati rispettivamente di 4,6 e 2,8 volte.

5.3Dati preclinici di sicurezza

La tossicità acuta di buprenorfina è stata determinata nel topo e nel ratto a seguito di somministrazione orale e parenterale.

La dose media letale (DL_{50}) nel topo era pari a 26, 94 e 261 mg/kg per somministrazione endovenosa, intraperitoneale ed orale, rispettivamente.

I valori di DL_{50} nel ratto erano 35, 243 e 600 mg/kg per somministrazione endovenosa, intraperitoneale ed orale, rispettivamente.

Quando somministrata in continuo sottocute a cani beagle per un mese, a scimmie rhesus per via orale per un mese ed a ratti e babbuini per via intramuscolare per sei mesi, buprenorfina evidenziava una tossicità bassa sia tissutale sia biochimica. Gli studi nei ratti e nei conigli hanno evidenziato fetotossicità compresa la perdita post-impianto. Inoltre, la somministrazione orale di elevate dosi durante la gravidanza e l'allattamento hanno comportato un lieve ritardo nello sviluppo di alcune funzioni neurologiche in ratti neonati (riflesso di raddrizzamento e risposta di allarme).

Non c'è alcun effetto indesiderato sulla fertilità o sulla funzione riproduttiva generale nei ratti, sebbene alla dose intramuscolare più elevata (5 mg/kg/giorno) le madri hanno avuto difficoltà nel parto e si è verificata un'elevata mortalità neonatale (vedere paragrafo 4.6).

Dopo 52 settimane di trattamento per via orale alla dose di 75 mg/kg/giorno si è verificata nei cani trattati un'iperplasia dei dotti biliari di grado da minimo a moderato con associata fibrosi peribiliare.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato, mannitolo, amido di mais, povidone K30, acido citrico, sodio citrato e magnesio stearato.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3Periodo di validità

SUBUTEX 0,4 mg compresse sublinguali e SUBUTEX 8 mg compresse sublinguali: 3 anni

SUBUTEX 2 mg compresse sublinguali: 2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura ambiente (fino a 30 gradi), in luogo secco.

6.5Natura e contenuto del contenitore

7 compresse in blister Nylon/aluminium/uPVC con foglio di alluminio.

6.6Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Indivior Europe Limited

27 Windsor Place

Dublino 2

D02 DK44

Irlanda

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

SUBUTEX 0,4 mg compresse sublinguali: 7 compresse sublinguali A.I.C. 033791017

SUBUTEX 2 mg compresse sublinguali: 7 compresse sublinguali A.I.C. 033791029

SUBUTEX 8 mg compresse sublinguali: 7 compresse sublingualiA.I.C. 033791031

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 2 dicembre 1999

Rinnovo dell'autorizzazione: dicembre 2010

10.DATA DI REVISIONE DEL TESTO