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

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia 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 il raggiungimento di un soddisfacente periodo di stabilizzazione, la dose può essere ridotta gradualmente ad una dose di mantenimento inferiore; qualora giudicato appropriato, in alcuni pazienti il 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.

4.3 Controindicazioni
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).

4.4 Avvertenze 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.

Uso improprio, abuso e diversione: 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.

Depressione respiratoria: 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 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.

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.

Uso pediatrico: 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'.

4.5 Interazioni 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 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). I pazienti devono essere strettamente monitorati quando 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 questo 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 H_1, 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 essere gestiti al meglio da team multidisciplinari che 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.

4.6 Fertilità, 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 di 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.

4.7 Effetti 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.

4.8 Effetti 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 (≥1/100, <1/10); Non comune (≥1/1.000, <1/100); Raro (≥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					
CLASSE DI SISTEMA/ORGANO	Molto comune (≥1/10)	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1.000, <1/100);	Raro (≥1/10.000, <1/1.000)	Frequenza non nota
Infezioni ed infestazioni		Bronchite Infezione Influenza Faringite Rinite			
Patologie del sistema ematolinfopoietico		Linfoadenopatie			
Disturbi del sistema immunitario				Ipersensibilità	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Perdita di appetito			
Disturbi psichiatrici	Insonnia	Irrequietezza Ansia Depressione Ostilità Nervosismo Paranoia Confusione Pensiero anormale	Psicosi, Euforia	Depersonalizzazione Allucinazioni	Farmaco-dipendenza
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Sedazione Capogiri/Vertigini Ipertonia Emicrania Parestesia Sonnolenza Sincope Tremori	Discorsi incoerenti	Mancanza di coordinazione muscolare Svenimento	Convulsioni
Patologie dell'occhio		Disturbi della lacrimazione Midriasi	Diplopia Anomalie visive Congiuntivite		Miosi
Patologie cardiache		Palpitazioni	Cianosi		Tachicardia Bradicardia
Patologie vascolari		Vasodilatazione		Pallore	Ipertensione Ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Depressione respiratoria Tosse Sbadigli		Apnea	

		Dispnea			
Patologie renali ed urinarie			Ritenzione urinaria		
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Tinnito		
Patologie gastrointestinali	Nausea	Dolore addominale Stipsi Diarrea Secchezza delle fauci Dispepsia Disturbi gastrointestinali Flatulenza Disturbi dentali Vomito			
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Iperidrosi	Eruzione cutanea			
Patologie del sistema muscoloscheletrico 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			
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Sindrome da astinenza Dolore	Astenia Dolore al petto Brividi di freddo Malessere Edema periferico Piressia	Debolezza, affaticamento		Sindrome da astinenza neonatale

<u>Descrizione di reazioni avverse selezionate</u>
Di seguito è riportato un riepilogo di altri eventi avversi post-commercializzazione 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

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Codice ATC: N07BC01

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.

5.3 Dati 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.

6.3 Periodo di validità

SUBUTEX 0,4 mg compresse sublinguali e SUBUTEX 8 mg compresse sublinguali: 3 anni
SUBUTEX 2 mg compresse sublinguali: 2 anni

6.4Precauzioni particolari per la conservazione

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

6.6 Precauzioni 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 sublinguali	A.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

Agosto 2021