

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **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.

#### Posologia

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 H<sub>1</sub>, 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'afezione 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 autonoma, 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 mesi 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).

#### *Gabapentinoidi*

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 abuso. 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<sub>1</sub>, 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 monoamino ossidasi (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 monoamino ossidasi (IMAO)*

In base all'esperienza con la morfina, l'uso concomitante di inibitori delle monoamino ossidasi (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<sub>max</sub> 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.

## Allattamento

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 ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); molto raro ( $< 1/10\ 000$ ); 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".

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Molto raro</b>
<b>Infezioni ed infestazioni</b>		Bronchite, infezione, influenza, faringite, rinite	Cellulite in sede di iniezione* Infezione in sede di iniezione*	
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>		Linfoadenopatia		
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>				Shock anafilattico, angioedema (edema di Quincke)
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>		Mancanza di appetito		
<b>Disturbi psichiatrici</b>	Insonnia	Agitazione, ansia, depressione, ostilità, nervosismo, paranoia, pensiero anormale	Allucinazioni	
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Cefalea	Letargia*, sedazione*, vertigini, capogiro, ipertonia, emicrania, parestesia, sonnolenza, sincope, tremore		
<b>Patologie dell'occhio</b>		Disturbo della lacrimazione Midriasi		
<b>Patologie cardiache</b>		Intervallo QT prolungato all'ECG Palpitazioni		
<b>Patologie vascolari</b>		Ipotensione ortostatica, Vasodilatazione		
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>		Naso che cola, tosse, dispnea, sbadigli	Depressione respiratoria	Broncospasmo

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Molto raro</b>
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Nausea	Stipsi, diarrea, secchezza della bocca, dispepsia, patologie gastrointestinali, flatulenza, disturbi dentali, vomito, dolore addominale		
<b>Patologie epatobiliari</b>			Necrosi epatica, epatite	
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	Iperidrosi	Eruzione cutanea		
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>		Artralgia, dolore dorsale, dolore osseo, spasmi muscolari, mialgia, dolore al collo		
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>		Dismenorrea		
<b>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	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, piressia	Lividura in sede di iniezione* Tumefazione in sede di iniezione*	
<b>Esami diagnostici</b>		Enzimi epatici elevati*†		

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

†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.

#### Descrizione di altre reazioni avverse selezionate

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  $\mu$ -oppioidi 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**

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

\*Il successo del trattamento è stato definito come qualsiasi soggetto con  $\geq 80\%$  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).

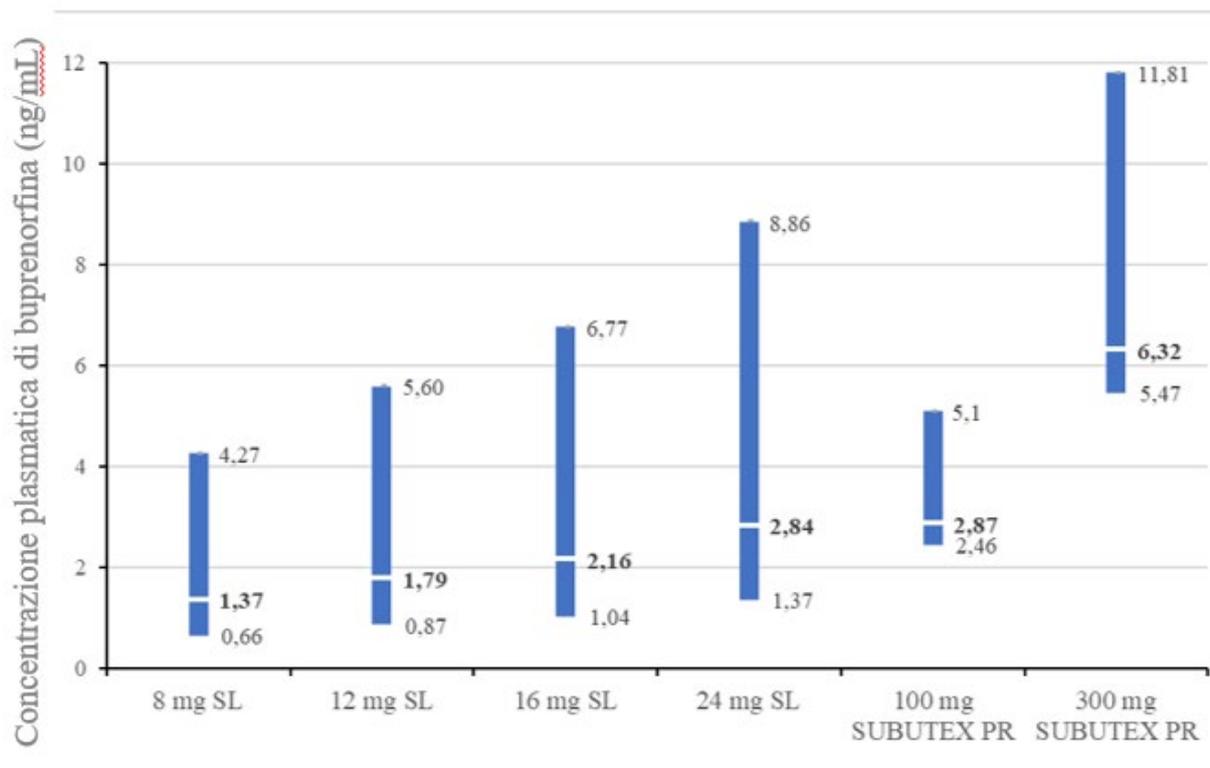
È stato condotto uno studio di sicurezza di Fase 3 a lungo termine, in aperto, multicentrico in pazienti in cerca di trattamento per valutare la sicurezza e la tollerabilità a lungo termine di Subutex iniettabile a rilascio prolungato. Lo studio ha arruolato 669 pazienti con dipendenza da oppioidi da 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  $\geq 600$  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  
Irlanda

## **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**

Settembre 2023