

## Legemiddelannmeldelse:

### **SUBOXONE (buprenorfin/nalokson)**

#### **Legemiddelverkets sammenfatning og vurdering:**

Buprenorfin (Subutex®) har lenge vært etablert som substitusjonsbehandling for opiatavhengighet og har tilsvarende effekt som det mer vanlige metadon, men er sikrere å bruke grunnet mindre dempende effekt på respirasjonssenteret. Intravenøst misbruk av substansen kan likevel føre til respiratorisk depresjon; av denne grunn har man i Suboxone kombinert buprenorfin og nalokson i én tablett. Rasjonale som ligger til grunn for denne kombinasjonen er at Suboxone skal ha samme effekt som buprenorfin alene ved sublingual bruk (pga minimal biotilgjengelighet av nalokson), men forårsaker sterke abstinenssymptomer innen 5 minutter hvis det misbrukes ved å settes intravenøst. Ut fra flere kombinasjoner av buprenorfin/nalokson ble vektforholdet 4:1 valgt som det klinisk mest gunstige for angjeldende indikasjon. Preparatet ble markedsført i USA i april 2003, og har vært tilgjengelig i Norge via søknad om godkjenningss fritak siden juni samme år.

I de kliniske studiene med Suboxone var kriteriene for effekt tilsvarende dem som ble brukt for buprenorfin som monotereapi. Til forskjell fra vanlig klinisk praksis hadde pasientene imidlertid hverken alvorlige, ubehandlede psykiatriske lidelser og var heller ikke avhengige av alkohol, benzodiazepiner eller andre sedativa. Personene som deltok i kontrollerte behandlingsopplegg med Suboxone reduserte eller stoppet sitt misbruk av opiater, men frafallet var større enn 50%. Det ble ikke funnet forskjell i effekt mellom døgndoser av buprenorfin 16mg/nalokson 4mg og buprenorfin 16 mg alene; imidlertid hadde studiene ikke mange nok forsøkspersoner til å underbygge dette utsagnet statistisk.

På samme måte som ved annen legemiddel-assistert rehabilitering (LAR) skal pasienter som deltar i avvenningsprogram med Suboxone motta regelmessig samtaleterapi og veiledning. Ved oppstart er det viktig å tilpasse tidspunktet for første dose Suboxone etter hvorvidt midlet skal erstattes kort- eller langtids-virkende opioider. Det er også viktig at urinen undersøkes regelmessig for rusmidler, fordi det er risiko for alvorlige bivirkninger dersom en pasient som føler seg underdosert med Suboxone fortsetter å selvmedisinere seg med andre opioider, alkohol og/eller sedativa /hypnotika.

I utgangspunktet doseres daglig, men kan – hos stabiliserte pasienter – doseres annen hver dag. Medisinen kan utdeles én eller flere ganger per uke (3). I Norge er det (av prishensyn) blitt anbefalt å starte opp med Subutex® under oppsyn på legekantoret, og skifte over til Suboxone® når graden av kontroll kan reduseres (4).

I likhet med alle andre medisiner som inneholder opiater har også Suboxone en rekke bivirkninger, enkelte er av alvorlig karakter. Siden nedbrytningen og utskillelsen vesentlig foregår i leveren, er preparatet kontraindisert hos pasienter med alvorlig leverdysfunksjon. Svært vanlige bivirkninger er søvnløshet, konstipasjon, kvalme, svette, hodepine og abstinenssymptomer; øvrige bivirkninger er listet opp i preparatomtalen. Dødsfall er rapportert i forbindelse med samtidig bruk av andre opiater, alkohol og generelt midler som virket dempende på respirasjonssentret. Stor forsiktighet må også utvises hos pasienter som bruker medisiner som påvirker CYP3A4-enzymet (se liste i preparatomtalen).

Preparatet bør ikke brukes under graviditet, da fosteret påvirkes i sterk grad. Buprenorfin går også over i morsmelk.

Suboxone er et preparat som er dokumentert virksomt i et strukturert avvenningsprogram, hvor deltagelse av erfarne terapeuter er en forutsetning for trygg bruk. Ved å redusere i.v. misbruk reduseres også faren for å overføre smittsomme sykdommer som HIV og hepatitt C.

Forskriver må imidlertid være oppmerksom på at ikke alle utvikler abstinenssymptomer ved intravenøs injeksjon, slik at muligheten for et ”gatemarked” er til stede (4).

En svakhet ved dokumentasjonen er at det ikke er utført sammenlignende studier mot metadon. Risikohåndteringsplanen inkluderer særskilt oppfølging av hva som skjer med barn som fødes av kvinner som har brukt Suboxone i svangerskapet (aborter, misdannelser, neonatalt abstinenssyndrom), og tilfeller av hepatitt/abnormal leverfunksjon, samt kartlegge evt i.v. misbruk.

### Indikasjon:

Substitusjonsbehandling ved opioidavhengighet, som en del av medisinsk, psykologisk og sosial behandling. Hensikten med nalokson er å forhindre intravenøst misbruk. Behandlingen er beregnet på voksne og barn over 15 år som har akseptert behandling for stoffavhengighet.

### Dosering:

Behandlingen må gjennomføres under tilsyn av lege med erfaring i behandling av opiatavhengighet.

Oppstart med laveste tablettstyrke (buprenorfin 2mg/nalokson 0,5mg) når det er tydelige, objektive tegn på abstinens, men ikke før = 6 timer etter siste inntak av korttidsvirkende opioider (heroin, morfin) eller >24 timer etter metadon. Etter første dags behandling med 1-3 tabletter med laveste styrke, kan dagsdosen økes suksessivt i trinn på 2-8mg/0,5-2mg i henhold til klinisk respons, men maksimal døgndose er 24mg/8mg. Etter tilfredsstillende stabilisering kan den doble individuelle døgndosen tas annenhver dag.

Slettet: .

For detaljert veiledning, inklusive overgang fra metadonbehandling, se SPC.

Ved nedtrapping av behandlingen, når dosen er redusert til 2mg/0,5mg daglig, kan sublingual-tabletter med buprenorfin à 0,4mg anvendes videre før endelig seponering.

### Klinisk effekt:

Hovedstudien (CR96/013) var en randomisert, d.bl. kontrollert, parallell 3-gruppe studie av fire ukers varighet, hvor buprenorfin 16 mg/nalokson 4 mg (n=109) ble sammenlignet med buprenorfin 16 mg (n=105) og placebo (n=109) hos opiatavhengige rusmisbrukere som hadde brukt heroin i 84 måneder (median), og hvor halvparten tidligere hadde forsøkt avvenning med enten metadon eller levo-alfa acetyl metadol. Ca 2/3 var menn og gjennomsnittsalder 37,6 år. Primære endepunkter var fravær av andre opiater (i regelmessige urinprøver) og abstinenssymptomer (skala 0-100). 296 personer fullførte studien (85% på kombinasjonsbehandling / 84% på monoterapi / 77% på placebo). Statistisk analyse viste at andelen personer som hadde negative urinprøver var signifikant høyere ( $p < 0,0001$ ) i buprenorfin/nalokson-gruppen (17,8%) og buprenorfin-gruppen (20,7%) enn de som fikk placebo (5,8%). Sug (higen) etter opiater ble langsomt redusert i begge aktivgruppene; fra gjennomsnittlig 62,4 til 29,8 ved kombinasjons- og fra gjennomsnittlig 63,3 til 33,0 i monoterapi-gruppen, begge statistisk signifikant ( $p < 0,0001$ ) bedre enn placebo (fra gjennomsnittlig 65,6 til 55,1). Forsøkspersonenes subjektive, generelle vurdering av behandlingen i begge aktivgruppene var nærmest identisk, og statistisk signifikant bedre enn placebo; også forsøksledernes vurdering stemte overens med dette.

Alle pasienter fra denne studien fikk adgang til å fortsette i en åpen behandling til og med uke 52 for å innhente sikkerhetsdata, og disse ble analysert sammen med tilsvarende parametere fra 472 forsøkspersoner i studie CR96/014, hvor fleksible doser buprenorfin/nalokson (maksimalt 16mg/4 mg) ble brukt. Effektdata fra denne populasjonen er ennå ikke rapportert.

Studie "NIDA#1018" undersøkte beste kliniske praksis ved ambulant behandling hos 582 (65% menn) rusmisbrukere, hvorav 126 startet med 4mg/1 mg-, 190 med 8 mg/2 mg- og 102 med 16 mg/4 mg -kombinasjonen. Dosen ble justert underveis, og gjennomsnittlig daglig dose varierte mellom 8-16 mg/2-4 mg. 1/3 av forsøkspersonene forble i studien i 47 uker eller mer. Ved behandlingsstart var 90,5% av urinprøvene positive på opiater, mens positive prøver etter 3, 6 og 12 måneder var henholdsvis 29,6%, 23,7% og 19,0%. Ved hjelp av forskjellige skalaer/spørreskjema ble det vist god overensstemmelse mellom legens og forsøkspersonenes generelle vurdering av behandlingen.

En publisert studie (3) undersøkte hvorvidt graden av veiledning/samtalerapi og hyppighet av medikamentutdeling påvirket behandlingsresultatet hos opiatavhengige pasienter. Etter randomisering av 166 misbrukere til enten A) ukentlig standardveiledning i 20 min. / utdeling av medisiner 1x per uke, B) samme veiledning / medisinerutdeling 3x per uke, C) intensiv ukentlig

veiledning i 45 min. / medisintid 3x per uke, ble alle titrert opp til individuell optimal Suboxone-dose for opptil 12 ukers varighet. Alle tre behandlingsopplegg hadde sammenlignbare resultater mht opioidnegative urinprøver: A=44%, B=40%, C=40% (p=0,82) samt tilsvarende tall for egenrapportering av illegalt opioidbruk. Heller ikke antallet pasienter som fullførte studien var forskjellig: 48% vs 43% vs 39% (p=0,64). Pasientenes tilfredshet med behandlingen var størst i gruppe A.

### **Sikkerhet og bivirkninger:**

Bivirkningsprofilen for Suboxone vs buprenorfin alene og placebo er hentet fra 4-ukers-studien "CR96/013", og viste at både bivirkningenes art og insidens var sammenlignbar mellom Suboxone og buprenorfin. De mest vanlige (= 10%) og samtidig hyppigere forekommende bivirkninger enn ved placebo var hodepine, mavesmerter og konstipasjon. Placebogruppen hadde tilsvarende overhyppighet av ryggsmertor, abstinenssymptomer, diaré og rhinitt. De fleste bivirkninger var av mild til moderat karakter, mens hodepine, smerter og abstinenssymptomer ble klassifisert som alvorlig.

Sikkerhetsdata for Suboxone som monoterapi (uten kontrollgrupper) ble registrert fra 1631 personer, hvorav 1158 deltok i studier av 1 års varighet; deltagerne var mellom 15-66 år og 2/3 var menn. Tilgjengelige data fra EPAR \*) presenterer imidlertid bare resultatene fra studiene "CR96/013 & 014" (n=472). De rapporterte bivirkningene var doserelatert og forekom hos 67,9% (89 av 131 personer) ved laveste dose (4mg/0,5mg) vs 95,6% (46 av 48) ved høyeste dose (24mg/6mg). NB: lengre eksponeringstid ved høyere doser! Ved den mest brukte dosen (16mg/4mg) var gjennomsnittlig eksponeringstid 84 dager, og 86,0% (339 av 394) rapporterte bivirkninger. Til sammen 261 personer ble behandlet i minst 6 mdr og disse frembød en tilsvarende bivirkningsprofil som totalpopulasjonen, dvs at = 20% på ett eller flere tidspunkt hadde smerter, hodepine, infeksjon, abstinenssymptomer, konstipasjon, depresjon, rhinitt/faryngitt, mens = 10% hadde angst, abdominalsmerter, kvalme, asteni, svette, diaré, dyspepsi, tremor, feber, parestesi.

Buprenorfin er levertoksisk, og akutt leverskade er rapportert hos personer som har misbrukt substansen i.v. En retrospektiv analyse (RC020117) av 1615 personer som brukte buprenorfin i kliniske studier viste at 15,6% hadde økning av leverenzymen til = 3x over øvre normalverdi; dette tilsvarer det som er kjent for metadon og levo-alfa acetyl metadol. I studien CR93/013 var det intet konsistent forskjellig mønster i insidensen av transaminaseøkning mellom dem som hadde normale verdier (n=232) og de som hadde høye verdier (n=85) ved studiestart. Svært mange av disse personene hadde hepatitt og/eller infeksjon med hepatitt C virus, slik at sammenhengen mellom årsak/effekt ved transaminaseøkning er vanskelig å tyde.

To tilfeller av allergi, ett av dem alvorlig, oppsto få timer etter sublingual administrasjon. Flere studiedeltagere slet med psykiatiske problemer; 7 rapporterte suicidale tanker og 11 tok overdoser underveis, noe som indikerer at personer i et slikt program må følges nøye opp. Det foreligger bare begrenset erfaring med bruk av Suboxone ved graviditet: av fire som ble gravide i studien CR93/013-14 hadde to provosert og én spontan abort, og kvinnen som fullførte svangerskapet fikk seponert Suboxone i 20. uke. Bortsett fra abstinenssymptomer og respirasjonsdepresjon ved fødselen utviklet barnet seg senere normalt. Erfaring med buprenorfin alene hos gravide har vist at det forekommer både føtale misdannelser og dødfødsler, uten at årsakssammenhengen er klar. I en risikohåndteringsplan etter markedsføring vil derfor denne problemstillingen bli inkludert. Det virker imidlertid som om det neonatale abstinenssyndromet er mindre uttalt – men samtidig varer lengre – enn det som sees ved kortvarig virksomme, komplette my-agonister. Drop-out raten i det kliniske utprøvningsprogrammet var mellom 30-50%, oftest pga uteblivelse fra videre behandling/oppfølging.

Produsenten er pålagt å gjennomføre 2 prospektive studier: a) Suboxone som induksjonsterapi og buprenorfin alene ved dosenedrapping som grunnlag for utvikling av en 0,4mg/0,1mg tablett, og b) kontrollert forsøk ved overgang fra buprenorfin alene til Suboxone.

**Farmakokinetikk og farmakodynamikk:**

Både buprenorfin og nalokson blir raskt absorbert etter sublingual administrasjon.

Biotilgjengeligheten for begge er meget lav: ca 14% sublingualt vs 6% oralt for buprenorfin og ca 3% sublingualt vs 0% oralt for nalokson. Det er imidlertid stor individuell variasjon.

Gjennomsnittlig halveringstid er 34 timer for buprenorfin og 1,24 timer for nalokson.

*Buprenorfin* har høy affinitet til, og virker som partiell agonist på  $\mu$ -reseptoren, som medierer eufori, sedasjon, analgesi, konstipasjon og respiratorisk depresjon. Buprenorfin har 25-50x høyere (vektbasert) analgetisk effekt enn morfin, men har mye bedre sikkerhetsmargin enn komplette agonister. Virker også som kappa-antagonist. Det etableres bare lav avhengighetsgrad hos personer som får tilført buprenorfin regelmessig.

*Nalokson* er en semisyntetisk opioid-antagonist, og har ingen farmakologisk effekt hos dem som ikke nylig har fått store doser opioider; i.v. eller s.c. dosering hos disse fører til meget sterke abstinenssymptomer, trolig mediert av kompetitiv effekt på  $\mu$ -, kappa- og omega-reseptorer i sentralnervesystemet.

For mer detaljert informasjon henvises til preparatomtalen (SPC).

**Legemiddelfakta**

**ATC-kode:** NO7B C51

**Virkestoff:** buprenorfin/nalokson

**Legemiddelformer og styrker:** sublingualtabletter à 2mg/0,5mg & 8mg/2mg

**Legemiddelfirma:** Schering-Plough

**Pris:** 8 mg/2 mg daglig koster ca 14'500 kr. per år og 16 mg/4 mg daglig koster ca 29'000 kr. per år

**Reseptgruppe:** Reseptbelagt i gruppe A

**Dokumentasjonsgrunnlag:**

Anmeldelsen er basert på dokumentasjon i sentral godkjenningsprosedyre (CP) i EU: EPAR (European Public Assessment Report/Scientific discussion), og Preparatomtale (SPC, Summary of Product Characteristics), originalpublikasjon i N Engl J Med og uttalelse fra nasjonalt LAR-møte.

**Litteratur:**

- 1) <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/suboxone/suboxone.htm>
- 2) [http://www.legemiddelverket.no/custom/templates/gzInterIFrame\\_\\_\\_\\_\\_1548.aspx](http://www.legemiddelverket.no/custom/templates/gzInterIFrame_____1548.aspx)
- 3) Fiellin DA et al. Counseling plus buprenorphine-naloxone maintenance therapy for opioid dependence. N Engl J Med 2006; 355: 365-74.
- 4) Waal H. Subutex eller Suboxone ? Faglige anbefalinger etter nasjonalt LAR-møte den 24.-25. nov. 2005. Oslo 05.12.05.

**Kontaktperson:**

Even Sundal

Spes. indremedisin

Seniorrådgiver / Avd. for legemiddelbruk