

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Buprenorphine STADA 5 mikrog/tunti depotlaastari
Buprenorphine STADA 10 mikrog/tunti depotlaastari
Buprenorphine STADA 20 mikrog/tunti depotlaastari

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

[5 mikrog/tunti]:

Yksi depotlaastari (vaikuttavaa ainetta sisältävä pinta-ala 6,25 cm²) sisältää 5 mg buprenorfiinia, jota vapautuu 5 mikrogrammaa tunnissa 7 päivän ajan.

[10 mikrog/tunti]:

Yksi depotlaastari (vaikuttavaa ainetta sisältävä pinta-ala 12,5 cm²) sisältää 10 mg buprenorfiinia, jota vapautuu 10 mikrogrammaa tunnissa 7 päivän ajan.

[20 mikrog/tunti]:

Yksi depotlaastari (vaikuttavaa ainetta sisältävä pinta-ala 25 cm²) sisältää 20 mg buprenorfiinia, jota vapautuu 20 mikrogrammaa tunnissa 7 päivän ajan.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Depotlaastari.

[5 mikrog/tunti]:

Suorakaiteen muotoinen, beige depotlaastari, jossa pyöristetyt kulmat ja sininen painatus ”Buprenorphin” ja ”5 µg/h”.

[10 mikrog/tunti]:

Suorakaiteen muotoinen, beige depotlaastari, jossa pyöristetyt kulmat ja sininen painatus ”Buprenorphin” ja ”10 µg/h”.

[20 mikrog/tunti]:

Suorakaiteen muotoinen, beige depotlaastari, jossa pyöristetyt kulmat ja sininen painatus ”Buprenorphin” ja ”20 µg/h”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Muusta kuin syövästä johtuvan keskivaikean kivun hoito, kun riittävään kivunlievitykseen tarvitaan opioidia.

Buprenorphine Stada -depotlaastari ei sovi akuutin kivun hoitoon.

Buprenorphine Stada -depotlaastari on tarkoitettu aikuisille.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Vähintään 18-vuotiaat potilaat:

Aloitusannoksena tulee käyttää pienintä Buprenorphine Stada -annosta (Buprenorphine Stada 5 mikrog/tunti depotlaastari). Potilaan aiempi opioidien käyttö (ks. kohta 4.5), ajankohtainen vointi- ja lääketieteellinen yleistila tulee ottaa huomioon.

Titraus

Buprenorphine Stada -hoidon aloitusvaiheessa lyhytvaikutteiset analgeettisät saattavat olla tarpeen (ks. kohta 4.5), kunnes Buprenorphine Stada -hoidon analgeettinen teho saavutetaan.

Buprenorphine Stada -annos voidaan tarvittaessa titrata suuremmaksi 3 päivän kuluttua, jolloin käytössä olevan annoksen maksimivaikutus on saavutettu. Tämän jälkeen annosta voidaan titrata suuremmaksi kipulääkityksen lisäämistarpeen ja potilaan analgeettisen vasteen perusteella.

Annoksen suurentamiseksi nykyinen laastari tulee vaihtaa suurempaan tai laastareita tulee kiinnittää eri ihoalueille halutun annoksen saavuttamiseksi. On suositeltavaa, että iholle ei kiinnitetä useampaa kuin kahta depotlaastaria samanaikaisesti (buprenorfiinin kokonaisannos enintään 40 mikrog/tunti). Uutta laastaria ei saa kiinnittää samalle ihoalueelle ennen kuin edellisen laastarin käytöstä on kulunut 3–4 viikkoa (ks. kohta 5.2). Potilaita tulee seurata huolellisesti ja säännöllisesti optimaalisen annoksen ja hoidon keston arvioimiseksi.

Buprenorphine Stada -depotlaastari vaihdetaan seitsemän päivän välein.

Hoidon kesto

Buprenorphine Stada -hoitoa ei milloinkaan tule jatkaa pidempään kuin on ehdottoman välttämätöntä. Jos pitkäaikainen Buprenorphine Stada -hoito on tarpeen sairauden luonteen ja vaikeusasteen vuoksi, potilasta seurataan huolellisesti ja säännöllisesti ja hoitoa tauotetaan tarvittaessa hoidon jatkamistarpeen ja sopivan annostuksen selvittämiseksi.

Hoidon tavoitteet ja lopettaminen

Ennen Buprenorphine Stada -hoidon aloittamista, on yhdessä potilaan kanssa sovittava kivunhoitosuosituksen mukaisesta hoitostrategiasta, johon sisältyvät hoidon kesto, hoitotavoitteet ja suunnitelma hoidon lopettamiseksi. Hoidon aikana lääkärin ja potilaan on oltava säännöllisesti yhteydessä, jotta voidaan arvioida hoidon jatkamisen tarvetta, harkita hoidon lopettamista ja tarvittaessa muuttaa annostusta. Kun potilas ei enää tarvitse Buprenorphine Stada -hoitoa, annoksen pienentäminen vähitellen voi olla aiheellista vieroitusoireiden välttämiseksi. Jos riittävää kivunhallintaa ei ole saavutettu, hyperalgesian, toleranssin ja taustalla olevan sairauden etenemisen mahdollisuus on otettava huomioon (ks. kohta 4.4).

Laastarin irrottamisen jälkeen seerumin buprenorfiinipitoisuudet pienenevät vähitellen, joten laastarin kipua lievittävä teho säilyy jonkin aikaa. Tämä tulee ottaa huomioon, jos Buprenorphine Stada -hoidon jälkeen aiotaan siirtyä muihin opioideihin. Yleisesti ottaen potilaalle ei pidä antaa muita opioideja ennen kuin laastarin poistamisesta on kulunut vähintään 24 tuntia. Tällä hetkellä muiden opioidien aloitusannoksista depotlaastarihoidon lopettamisen jälkeen on vain rajallisesti tietoa (ks. kohta 4.5).

Siirtyminen muista opioideista Buprenorphine Stada -valmisteeseen

Buprenorphine Stada -hoitoa voidaan käyttää vaihtoehtoisena hoitona muiden opioidien sijasta. Tällöin hoito tulee aloittaa pienimmällä saatavilla olevalla annoksella (Buprenorphine Stada 5 mikrog/tunti depotlaastari), ja lyhytvaikutteisten vara-analgeettien (ks. kohta 4.5) käyttöä tulee jatkaa titrausvaiheen aikana tarpeen mukaan.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Buprenorphine Stada -annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäillä.

Munuaisten vajaatoiminta

Buprenorphine Stada -annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

Maksan vajaatoiminta

Buprenorfiini metaboloituu maksassa. Sen vaikutuksen voimakkuus ja kesto saattavat muuttua, jos potilaan maksatoiminta on heikentynyt. Näin ollen maksan vajaatoimintapotilaita tulee seurata tarkoin Buprenorphine Stada -hoidon aikana.

Jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta, buprenorfiini voi kumuloitua elimistöön Buprenorphine Stada -hoidon aikana. Näillä potilailla on harkittava vaihtoehtoisia hoitomuotoja, ja Buprenorphine Stada -hoidossa tulee noudattaa varovaisuutta tai sitä tulee välttää täysin.

Pediatriset potilaat

Buprenorphine Stada -valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Ihon läpi.

Depotlaastaria ei saa jakaa tai leikata palasiksi.
Depotlaastaria ei saa käyttää, jos sinetti on rikki.

Depotlaastareiden kiinnitys iholle

Buprenorphine Stada -valmiste kiinnitetään ärtymättömälle, ehjälle iholle olkavarren ulkosyrjään, rintakehän yläosaan, yläselkään tai kyljen yläosaan. Sitä ei saa kiinnittää ihoalueelle, jolla on suuria arpia. Buprenorphine Stada -depotlaastarit tulee kiinnittää ihoalueelle, jolla on suhteellisen vähän tai tuskin lainkaan ihokarvoja. Jos tällaisia ihoalueita ei ole, kiinnityskohdan ihokarvat tulee leikata saksilla. Niitä ei saa ajella.

Jos laastarin kiinnityspaikka tulee puhdistaa, tähän tulee käyttää vain puhdasta vettä. Saippuota, alkoholia, öljyä, ihovoiteita tai hankaavia aineita ei saa käyttää. Ihon tulee olla täysin kuiva ennen laastarin kiinnittämistä. Buprenorphine Stada -valmiste kiinnitetään iholle heti, kun se on otettu sinetöidystä yksittäispakkauksestaan. Suojakalvo poistetaan, ja depotlaastari kiinnitetään iholle painamalla sitä tiukasti kämmenellä ihoa vasten noin 30 sekunnin ajan. Samalla varmistetaan, että laastari on koko pinta-alaltaan ja etenkin reunoiltaan kiinnittynyt ihoon. Jos laastarin reunat alkavat irrota ihosta, ne voidaan kiinnittää uudelleen ihoon sopivalla ihoteipillä, jotta varmistutaan siitä, että laastaria käytetään 7 päivän ajan. Laastaria on käytettävä yhtäjaksoisesti 7 päivän ajan. Kylpeminen, uiminen tai suihkussa käynti eivät vaikuta laastariin. Jos laastari irtoaa, sen tilalle tulee laittaa uusi ja pitää sitä 7 päivän ajan.

4.3 Vasta-aiheet

- tiedossa oleva yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (buprenorfiini) tai jollekin apuaineelle (ks. kohta 6.1)
- opioidiriippuvaiset potilaat tai huumevieroituksen hoito
- tilanteet, joissa hengityskeskus ja hengitystoiminta ovat vaikeasti lamaantuneet tai saattavat lamaantua vaikeasti
- potilaat, jotka käyttävät MAO:n estäjiä tai ovat käyttäneet niitä edeltävien kahden viikon aikana (ks. kohta 4.5)
- myasthenia gravis -potilaat
- potilaat, joilla on delirium tremens.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Buprenorfiinin käytössä on noudatettava erityistä varovaisuutta, jos potilaalla on akuutti alkoholimyrkytys, pään vamma, sokki, tuntemattomasta syystä johtuva tajunnan tilan aleneminen, kallonsisäinen leesio, kohonnut aivopaine tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

Buprenorfiinin käyttö voi alentaa kouristuskyynystä potilailla, joilla on anamneesissa kouristuskohtauksia.

Sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien tai niiden kaltaisten lääkkeiden samanaikaiseen käyttöön liittyvä riski:

Buprenorphine Stada -valmisteen samanaikainen käyttö sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien tai niiden kaltaisten lääkkeiden kanssa saattaa aiheuttaa sedaatiota, hengityslamaa, kooman tai kuoleman. Näiden riskien vuoksi tällaisia sedatiivisia lääkkeitä ei pidä määrätä samanaikaisesti muille kuin sellaisille potilaille, joille muut hoitovaihtoehdot eivät ole mahdollisia. Jos Buprenorphine Stada -valmistetta päätetään määrätä samanaikaisesti sedatiivisten lääkkeiden kanssa, on käytettävä pienintä tehokasta annosta ja hoidon on oltava kestoaltaan mahdollisimman lyhyt. Potilaita on seurattava tarkoin hengityslaman ja sedaation merkkien ja oireiden varalta. Tämän vuoksi on erittäin suotavaa neuvoa potilasta ja hänen läheisiään tarkkailemaan näitä oireita (ks. kohta 4.5).

Buprenorfiinin käyttöön on liittynyt merkitsevää hengityslamaa etenkin, kun sitä on annettu laskimoon. Useat yliannostustapaukset ovat johtaneet kuolemaan, kun huumeriippuvaiset henkilöt ovat ottaneet buprenorfiinia väärinkäyttötarkoituksessa laskimoon, yleensä samanaikaisesti bentsodiatsepiinien kanssa. Myös etanolin, bentsodiatsepiinien ja buprenorfiinin yhteiskäytöstä johtuvia kuolemaan johtaneita yliannostustapauksia on ilmoitettu.

CYP3A4:n estäjät saattavat suurentaa buprenorfiinipitoisuuksia (ks. kohta 4.5). Jos potilas saa jo CYP3A4:n estäjähoitoa, Buprenorphine Stada -annos on titrattava huolellisesti, sillä potilaalle saattaa riittää pienempi annostus.

Buprenorfiinia ei suositella käytettäväksi kivunlievitykseen välittömästi leikkauksen jälkeen eikä muissa tilanteissa, joissa terapeuttinen leveys on pieni tai kivunlievityksen tarve vaihtelee nopeasti.

Kontrolloitujen ihmis- ja eläintutkimusten tulokset viittaavat siihen, että buprenorfiinilla on vähemmän taipumusta aiheuttaa riippuvuutta kuin puhtailla opioidiagonistikipulääkkeillä. Buprenorfiinilla on todettu olevan rajallista euforisoivaa vaikutusta ihmisellä, mikä voi johtaa valmisteen väärinkäyttöön. Varovaisuutta on noudatettava, jos valmistetta määrätään potilaille, joilla tiedetään tai epäillään olevan anamneesissa huumeiden tai alkoholin väärinkäyttöä tai vakava psyykkinen sairaus.

Kuten kaikki opioidit, buprenorfiini voi aiheuttaa pitkäaikaiskäytössä fyysistä riippuvuutta. Jos vieroitusoireita esiintyy, ne ovat yleensä lieviä, alkavat 2 päivän kuluttua ja kestävät enintään 2 viikkoa. Vieroitusoireita ovat agitaatio, ahdistuneisuus, hermostuneisuus, unettomuus, hyperkinesia, vapina ja ruuansulatuskanavan oireet.

Kuume / ulkoiset lämmönlähteet

Potilaita tulee kehottaa välttämään laastarin kiinnityskohdan altistamista ulkoisille lämmönlähteille (esim. lämpötyyny, sähköhuovat, lämpölamput, sauna, kuumat kylvyt, lämmitetyt vesisängyt tms.), sillä tämä saattaa lisätä buprenorfiinin imeytymistä elimistöön. Kuumeisia potilaita hoidettaessa on muistettava, että myös kuume saattaa lisätä buprenorfiinin imeytymistä, mikä voi suurentaa plasman buprenorfiinipitoisuuksia ja siten myös opioidien haittavaikutusten riskiä.

Serotoniinioireyhtymä

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

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

Serotoniinireaktion oireita ovat esimerkiksi mielen tilan muutokset, autonomisen hermoston epävakaumus, neuromuskulaariset poikkeavuudet ja/tai maha-suolikanavan oireet.

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

Unenaikaiset hengityshäiriöt

Opioidit voivat aiheuttaa unenaikaisia hengityshäiriöitä, mukaan lukien sentraalista uniapneaa ja unenaikaista hypoksemiaa. Opioidien käyttö lisää sentraalisen uniapnean riskiä annosriippuvasti. Jos potilaalla on sentraalista uniapneaa, opioidien kokonaisannoksen pienentämistä on harkittava.

Toleranssi ja opioidien käyttöhäiriö (väärinkäyttö ja riippuvuus)

Opioidien, kuten Buprenorphine Stada -valmisteen, toistuva käyttö voi aiheuttaa toleranssin kehittymistä, fyysistä ja psyykkistä riippuvuutta sekä opioidien käyttöhäiriön (OUD). Toistuva Buprenorphine Stada -valmisteen käyttö voi aiheuttaa opioidien käyttöhäiriön. Suurempi annos ja opioidihoidon pidempi kesto voivat lisätä opioidien käyttöhäiriön kehittymisen riskiä. Buprenorphine Stada -valmisteen väärinkäyttö tai tahallinen ohjeiden vastainen käyttö voi johtaa yliannostukseen ja/tai kuolemaan. Opioidien käyttöhäiriön kehittymisriski on suurentunut potilailla, joilla tai joiden sukulaisilla (vanhemmilla tai sisaruksilla) on aiemmin esiintynyt päihteiden (mukaan lukien alkoholin) käytön ongelmia, tupakoitsijoilla sekä potilailla, joilla on aiemmin esiintynyt muita mielenterveyshäiriöitä (esim. vakavaa masennusta, ahdistuneisuutta ja persoonallisuushäiriöitä). Ennen hoidon aloittamista Buprenorphine Stada -valmisteen kanssa on sovittava hoidon tavoitteista ja lopettamissuunnitelmasta (ks. kohta 4.2). Ennen hoitoa ja sen aikana potilaalle on myös kerrottava opioidien käyttöhäiriön riskeistä ja oireista. Jos näitä oireita ilmenee, potilaita on neuvottava ottamaan yhteyttä lääkäriin.

Potilaita on seurattava sellaisten merkkien varalta, jotka viittaavat päihdehäiriöön (esim. liian aikaisin tehdyt reseptien uusimispyynnöt). Tähän sisältyy samanaikaisten käytettyjen opioidien ja psykoaktiivisten lääkkeiden (kuten bentsodiatsepiinien) tarkistus. Potilaille, joilla on opioidien käyttöhäiriön merkkejä tai oireita, pitää harkita riippuvuuden hoitoon erikoistuneen lääkärin konsultointia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Buprenorfiinia ei saa käyttää samanaikaisesti MAO:n estäjien kanssa eikä siinä tapauksessa, että potilas on käyttänyt MAO:n estäjiä edeltävien kahden viikon aikana (ks. kohta 4.3).

Muiden lääkeaineiden vaikutus buprenorfiinin farmakokinetiikkaan:

Buprenorfiini metaboloituu lähinnä glukuronidoinnilla ja vähäisemmässä määrin (noin 30 %) CYP3A4:n välityksellä.

CYP3A4-estäjien samanaikainen käyttö saattaa aiheuttaa plasman buprenorfiinipitoisuuksien suurenemista ja voimistaa buprenorfiinin tehoa

Tutkimuksissa CYP3A4-estäjä ketokonatsoli ei suurentanut buprenorfiinin keskimääräistä maksimialtistusta (C_{max}) eikä kokonaisaltistusta (AUC) kliinisesti merkitsevässä määrin, kun buprenorfiinin ja ketokonatsolin käyttöä verrattiin pelkän buprenorfiinin käyttöön.

Buprenorfiinin ja CYP3A4-indusorien välisiä yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Buprenorfiinin ja entsyymiindusorien (kuten fenobarbitaalin, karbamatsapiinin, fenytoiinin ja rifampisiinin) samanaikainen käyttö saattaa johtaa puhdistuman suurenemiseen ja siten tehon heikkenemiseen.

Jotkin yleisanestesia-aineet (esim. halotaani) ja muut lääkevalmisteet saattavat heikentää maksan verenkiertoa, mikä saattaa vähentää buprenorfiinin eliminoitumista maksan kautta.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset:

Buprenorfiinin käytössä tulee noudattaa varovaisuutta, jos potilas käyttää myös seuraavia aineita:

Serotonergiset lääkevalmisteet, kuten MAO:n estäjät, selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI), serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI) tai trisykliset masennuslääkkeet; näiden lääkkeiden samanaikainen käyttö suurentaa serotoniinioireyhtymän (joka voi olla hengenvaarallinen tila) riskiä (ks. kohta 4.4).

Muut keskushermoston toimintaa lamaavat aineet: muut opioidijohdokset (esim. morfiinia, dekstropropoksifeeniä, kodeiinia, dekstrometorfaania tai noskapiinia sisältävät kipu- ja yskänlääkkeet). Tietyt masennuslääkkeet, sedatiiviset H1-reseptorin antagonistit, alkoholi, anksiolyytit, neuroleptit, klonidiini ja sen sukuiset aineet. Nämä yhdistelmät voimistavat buprenorfiinin keskushermoston toimintaa lamaavaa vaikutusta.

Sedatiiviset lääkkeet kuten bentsodiatsepiinit tai niiden kaltaiset lääkkeet:

Opioidien samanaikainen käyttö sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien, gabapentinoidien (gabapentiini ja pregabaliini) tai niiden kaltaisten lääkkeiden kanssa voi johtaa syvään sedaatioon, hengityslamaan, hypotensioon, koomaan tai kuolemaan, koska näillä lääkkeillä on additiivinen keskushermostoa lamaava vaikutus. Annostusta ja samanaikaisen hoidon kestoa on rajoitettava (ks. kohta 4.4).

Buprenorfiinin samanaikainen käyttö antikolinergien tai lääkkeiden, joilla on antikolinerginen vaikutus (esim. trisykliset masennuslääkkeet, antihistamiinit, antipsykootit, lihasrelaksantit, Parkinsonin tautiin käytettävät lääkkeet), kanssa voi johtaa antikolinergisten haittavaikutusten lisääntymiseen.

Buprenorfiinin on kuvattu toimivan puhtaana myyreseptorien agonistina, kun sitä käytetään tyypillisinä analgeettisina annoksina. Buprenorfiinin kliinisissä tutkimuksissa, joissa puhtaita myyopioidiagonisteja saavat tutkimushenkilöt (enintään 90 mg morfiinia suun kautta tai tätä vastaava lääkemäärä vuorokaudessa) siirtyivät buprenorfiinihoitoon, ei ilmoitettu vieroitusoireita eikä opioidivieroituksen oireita tutkimushenkilöiden siirtyessä aiemmin käyttämästään opioidista buprenorfiinihoitoon (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tai on vain vähän tietoja buprenorfiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläintutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta.

Buprenorfiinin käyttö suurina annoksina raskauden loppuvaiheessa saattaa aiheuttaa vastasyntyneelle hengityslamaa, vaikka käyttö olisi ollut lyhytaikaista. Buprenorfiinin pitkäaikainen käyttö kolmen viimeisen raskauskuukauden aikana saattaa aiheuttaa vastasyntyneelle vieroitusoireita.

Siksi buprenorfiinia ei tule käyttää raskauden aikana, eikä hedelmällisessä iässä olevien naisten tule käyttää buprenorfiinia ilman tehokasta ehkäisyä.

Imetys

Buprenorfiini erittyy ihmisen rintamaitoon. Rotilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että buprenorfiini saattaa estää maidonerityksen. Eläintutkimuksista saadut farmakodynamiikan/toksikologian tiedot ovat osoittaneet, että buprenorfiini erittyy maitoon (ks. kohta 5.3). Näin ollen buprenorfiinin käyttöä tulee välttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Buprenorfiinin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoa. Hedelmällisyyttä ja varhaisvaiheen alkionkehitystä koskevassa tutkimuksessa ei havaittu lisääntymisparametreihin kohdistuvia vaikutuksia uros- eikä naarasrotilla (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Buprenorfiini vaikuttaa voimakkaasti ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Vaikka valmistetta käytettäisiin ohjeiden mukaisesti, buprenorfiini voi vaikuttaa potilaan reaktiokykyyn siinä määrin, että se heikentää hänen kykyään toimia turvallisesti liikenteessä ja käyttää koneita. Tämä pätee etenkin hoidon alussa ja yhdessä muiden sentraalisesti vaikuttavien aineiden kanssa (esim. alkoholi, rauhoittavat aineet, sedatiivit ja unilääkkeet). Lääkäri antaa suosituksen potilaskohtaisesti. Yleisluontoinen rajoitus ei ole tarpeen, jos potilaan annos on vakaa.

Potilaat, joille lääke aiheuttaa ja jotka kokevat haittavaikutuksia (esim. huimausta, uneliaisuutta, näön hämärtymistä) hoidon alussa tai annosta suurennettaessa, eivät saa ajaa eivätkä käyttää koneita ennen kuin laastarin poistamisesta on kulunut vähintään 24 tuntia.

4.8 Haittavaikutukset

Buprenorfiinihoidon kliinisen käytön yhteydessä mahdollisesti esiintyvät vakavat haittavaikutukset ovat samankaltaisia kuin muitakin kipulääkkeitä käytettäessä. Niitä ovat esim. hengityslama (etenkin, jos valmistetta käytetään yhdessä muiden keskushermoston toimintaa lamaavien aineiden kanssa) ja hypotensio (ks. kohta 4.4).

Seuraavia haittavaikutuksia on esiintynyt:

<u>MedDRA-elinjärjestelmäluokka</u>	<u>Hyvin yleiset</u> (≥ 1/10)	<u>Yleiset</u> (≥ 1/100, < 1/10)	<u>Melko harvinaiset</u> (≥ 1/1 000, < 1/100)	<u>Harvinaiset</u> (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	<u>Hyvin harvinaiset</u> (< 1/10 000)	<u>Tuntematon</u> (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Immuunijärjestelmä			yliherkkyys	anafylaktinen reaktio		anafylaktoidinen reaktio
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		ruokahaluttomuus		nestehukka		
Psyykkiset häiriöt		sekavuus, masentuneisuus, unettomuus, hermostuneisuus, ahdistus	unihäiriöt, levottomuus, agitaatio, euforinen mieliala, mielialan horjuvuus, hallusinaatiot, painajaiset, sukupuoli-vietin heikkeneminen aggressiivisuus	psykoottinen häiriö	lääkeriippuvuus, mielialan vaihtelut	depersonalisaatio
Hermosto	päänsärky, huimaus, uneliaisuus	vapina	sedaatio, makujen muuttuminen, dysartria, hypestesia, muistin heikkeneminen, migreeni,	tasapainohäiriöt, puheen häiriöt	tahattomat lihassupistukset	kouristukset

			pyörtyminen, epänormaali koordinaatio, keskittymisvaikeudet, parestesia			
Silmät			kuivat silmät, näön hämärtyminen	näköhäiriöt, silmäluomien turvotus, mioosi		
Kuulo ja tasapainoelin			tinnitus, kiertohuimaus		korvakipu	
Sydän			sydämen tykytyt, takykardia	angina pectoris		
Verisuonisto			hypotensio, verenkiertokollapsi, hypertensio, kasvojen punoitus	vasodilaatio, ortostaattinen hypotensio		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		hengenhadistus	yskä, hengityksen vinkuminen, hikka	hengityslama, hengitysvajaus, astman paheneminen, hyperventilaatio, riniitti		
Ruoansulatus elimistö	ummetus, pahoinvointi, oksentelu	vatsakipu, ripuli, dyspepsia, suun kuivuminen	ilmavaivat	dysfagia, ileus		divertikuliitti
Maksa ja sappi						sappikivi-kohtaus
Iho ja ihonalainen kudokset	kutina, punoitus	ihottuma, hikoilu, eksanteema	ihon kuivuminen, urtikaria	kasvojen turvotus	märkä-rakkulat, vesikkelit	kosketusihottuma, kiinnityskohdan ihon värimuutos
Luusto, lihakset ja sidekudos		lihasteikkous	myalgia, lihasspasmit			
Munuaiset ja virtsatiet			virtsaumpi, virtsaamishäiriöt			
Sukupuolielimet ja rinnat				erektiohäiriö, sukupuolitoimintojen häiriöt		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	kiinnityskohdan reaktiot ¹	väsytys, asteniatilat, perifeerinen ödeema	uupumus, kuume, jäykkyys, ödeema, vieroitusoireet, kiinnityskohdan	influenssan kaltaiset oireet		vastasyntyneiden lääkevieroitusoireyhtymä

			ihottuma*, rintakipu			
Tutkimukset			ALAT- arvojen suurenemi- nen, painon lasku			
Vammat, myrkytykset ja toimenpide- komplikaati- ot			tapaturmaiset vammat, kaatumiset			

* Joissakin tapauksissa esiintyi viivästyneitä paikallisia allergisia reaktioita, joihin liittyi voimakkaita tulehduksen merkkejä. Näissä tapauksissa buprenordiinihoito tulee lopettaa.

¹ Mukaan lukien kiinnityskohdan punoitus, ödeema, kutina ja ihottuma.

Lääkeriippuvuus

Toistuva Buprenorphine Stada -valmisteen käyttö voi johtaa lääkeriippuvuuteen, jopa terapeuttisilla annoksilla. Lääkeriippuvuuden riski voi vaihdella potilaan yksilöllisten riskitekijöiden, annostuksen ja opioidihoidon keston mukaan (katso kohta 4.4).

Buprenorfiinin käytön yhteydessä fyysisen riippuvuuden riski on pieni. Vieroitusoireiden kehittyminen buprenorfiinihoidon lopettamisen jälkeen on epätodennäköistä. Tämä saattaa johtua siitä, että buprenorfiini irtoaa hyvin hitaasti opioidireseptoreista ja plasman buprenorfiinipitoisuudet alenevat vähitellen (yleensä 30 tunnin kuluessa viimeisen laastarin irrottamisesta).

Buprenorfiinihoidon pitkäaikaisen käytön jälkeen opioidivieroituksen kaltaisten vieroitusoireiden mahdollisuutta ei kuitenkaan voida täysin sulkea pois. Tällaisia oireita ovat agitaatio, ahdistuneisuus, hermostuneisuus, unettomuus, hyperkinesia, vapina ja ruuansulatuskanavan oireet.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskukseen pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Odotettavissa olevat oireet ovat samankaltaisia kuin muitakin sentraalisesti vaikuttavia kipulääkkeitä käytettäessä. Niitä ovat hengityslama, sedaatio, unisuus, pahoinvointi, oksentelu, kardiovaskulaarinen kollapsi ja voimakas mioosi.

Hoito

Irrota mahdolliset laastarit potilaan iholta. Varmista ilmatiet, järjestä ventilaatitukea tai kytke potilas hengityskoneeseen tarpeen mukaan ja huolehdi ruumiinlämmön ja nestetasapainon asianmukaisesta ylläpitämisestä. Happea, i.v. nestehoitoa, vasopressoreita ja muita tukihoitoja tulee käyttää tarpeen mukaan.

Buprenorfiinin vaikutukset voidaan kumota spesifisellä opioidiantagonistilla kuten naloksonilla. Naloksoni ei kuitenkaan välttämättä kumoa buprenorfiinin vaikutusta yhtä tehokkaasti kuin muut myyppioidiagonistit. Jatkuva laskimoon annettava naloksonihoito aloitetaan tavanomaisilla annoksilla, mutta suuria annoksia saatetaan tarvita.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Analgeetit, opioidit, oripaviinijohdokset; ATC-koodi: N02AE01

Buprenorfiini on osittainen opioidiagonisti, joka vaikuttaa myyopioidireseptoreihin. Sillä on myös antagonistista vaikutusta kappaopioidireseptoreihin

Valmisteen teho on osoitettu seitsemässä faasi III -tutkimuksessa. Tutkimusten kesto on ollut 12 viikkoa tai vähemmän, ja ne on tehty potilailla, joilla on ollut erilaisia ei-maligneja kiputiloja. Mukana oli potilaita, joilla oli keskivaikeita ja vaikeita nivelrikko- ja selkäkipuja. Buprenorfiinilla saatiin kliinisesti merkittävä kivunlievitys (n. 3 pistettä BS-11-mittarilla) ja merkitsevästi tehokkaampi kivunlievitys kuin plasebolla.

Ei-malignista kivusta kärsivillä potilailla on tehty myös pitkäaikainen avoin jatkotutkimus (n=384). Pitkäaikaisessa hoidossa 63 % potilaista pysyi lääkityksessä 6 kk, 39 % potilaista pysyi lääkityksessä 12 kk, 13 % pysyi lääkityksessä 18 kk, ja 6 % pysyi lääkityksessä 21 kk. Lääkeannokset vakiintuivat noin 17 % potilaista 5 mg tasolle, 35 % potilaista 10 mg tasolle ja 48 % potilaista 20 mg tasolle

5.2 Farmakokinetiikka

On näyttöä siitä, että aineella on enterohepaattista kiertoa.

Rotilla (joista osa oli tiineitä) tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että buprenorfiini läpäisee veriaivoesteen ja istukan. Aivojen buprenorfiinipitoisuudet olivat parenteraalisen annon jälkeen 2–3 kertaa suuremmat kuin peroraalisen annon jälkeen. (Buprenorfiinia esiintyy aivoissa vain muuttumattomassa muodossa.) Lihakseen tai suun kautta annettu buprenorfiini kumuloituu nähtävästi sikiön ruoansulatuskanavan lumeniin. Tämä johtuu oletettavasti sen eliminoitumisesta sapen kautta, sillä enterohepaattinen kierto ei ole vielä täysin kehittynyt

Kustakin depotlaastarista vapautuu buprenorfiinia tasaiseen tahtiin enintään seitsemän päivän ajan. Vakaan tilan pitoisuudet saavutetaan ensimmäisen laastarin käytön aikana. Kun buprenorfiinilaastari irrotetaan, elimistön buprenorfiinipitoisuudet pienenevät vähitellen, noin 50 % 12 tunnissa (vaihteluväli 10–24 h).

Imeytyminen:

Iholle kiinnitetystä buprenorfiinilaastarista diffundoituu buprenorfiinia ihon läpi. Kliinisissä farmakologisissa tutkimuksissa mediaaniaika, jossa buprenorfiini 10 mikrog/tunti depotlaastarista vapautui elimistöön havaittavia pitoisuuksia buprenorfiinia (25 pikog/ml), oli noin 17 h. Depotlaastareihin 7 päivän käytön jälkeen jääneiden buprenorfiinijäänteiden analyysi osoitti, että laastarista imeytyy 15 % alkuperäisestä annoksesta. Hyötyosuustutkimus, jossa laastareita verrattiin buprenorfiinin antoon laskimoon, osoitti, että elimistöön imeytyy systeemisesti tämä määrä buprenorfiinia. Buprenorfiinipitoisuudet pysyvät melko tasaisina laastarin 7 päivää kestäväen käytön ajan.

Kiinnityskohta:

Terveillä vapaaehtoisilla tehty tutkimus osoitti, että buprenorfiinilaastarista vapautuvan buprenorfiinin farmakokinetiikka on samanlainen riippumatta siitä, kiinnitetäänkö laastari olkavarren ulkosyrjään, rintakehän yläosaan, yläselkään vai kyljen yläosaan (keskiaksillaariviivaan 5. kylkiluuväliin). Imeytyminen vaihtelee jossakin määrin kiinnityskohdassa riippuen. Kun laastari kiinnitetään yläselkään, altistus on suurimmillaan noin 26 % suurempi kuin siinä tapauksessa, että laastari kiinnitetään kyljen yläosaan.

Kun terveiden vapaaehtoisten iholle kiinnitettiin tutkimuksessa buprenorfiinilaastareita toistuvasti samaan kohtaan, altistus lähes kaksinkertaistui, kun kiinnityskohta jätettiin lepäämään 14 päiväksi. Näin ollen kiinnityskohtien vaihtelevuus on aiheellista, eikä samalle ihoalueelle saa kiinnittää uutta depotlaastaria ennen kuin vasta 3–4 viikon kuluttua edellisestä.

Terveillä vapaaehtoisilla lämpötyynyn asettaminen suoraan depotlaastarin päälle suurensi veren buprenorfiinipitoisuuksia tilapäisesti 26–55 %. Pitoisuudet palautuivat normaaleiksi 5 tunnin kuluessa lämmönlähteen poistamisesta. Näin ollen on suositeltavaa, että depotlaastarin kohdalle ei aseteta suoraa ulkoista lämmönlähdettä kuten kuumavesipulloa, lämpötyynyä tai sähköhuopaa. Kun buprenorfiinilaastarin kiinnityskohdalle asetettiin lämpötyyny heti laastarin poistamisen jälkeen, ihoon jääneen lääkkeen imeytyminen ei muuttunut.

Jakautuminen

Buprenorfiini sitoutuu plasman proteiineihin noin 96-prosenttisesti.

Laskimoon annetulla buprenorfiinilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että lääkkeen jakautumistilavuus on suuri. Tämä viittaa siihen, että buprenorfiini jakautuu laajalti elimistöön. Tutkimuksessa, jossa terveille vapaaehtoisille annettiin buprenorfiinia laskimoon, vakaan tilan jakautumistilavuus oli 430 l. Tämä viittaa siihen, että vaikuttavan aineen jakautumistilavuus on suuri ja se on hyvin lipofiilinen.

Laskimoon annettu buprenorfiini ja sen metaboliitit erittyvät sappeen ja jakautuvat muutamassa minuutissa likvoriin. Likvorin buprenorfiinipitoisuudet ovat nähtävästi noin 15–25 % lääkkeen pitoisuuksista plasmassa samalla hetkellä.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Buprenorfiinilaastarista vapautuvan buprenorfiinin metaboloituminen ihossa on hyvin vähäistä. Ihon läpi annettu buprenorfiini eliminoituu maksametabolian kautta ja erittyy sitten sappeen. Vesiliukoiset metaboliitit eliminoituvat munuaisteitse. CYP3A4- ja UGT1A1/1A3-entsyymien kautta tapahtuva maksametabolia johtaa kahden ensisijaisen metaboliitin, norbuprenorfiinin ja buprenorfiini-3-Oglukuronidin muodostukseen tässä järjestyksessä. Norbuprenorfiini glukuronoidoituu ennen eliminoitumistaan. Buprenorfiini eliminoituu myös ulosteen kautta. Leikkauspotilailla tehdyssä tutkimuksessa buprenorfiinin kokonaiseliminaation todettiin olevan noin 55 l/h.

Norbuprenorfiini on buprenorfiinin ainoa tunnettu aktiivinen metaboliitti.

Buprenorfiinin vaikutus muiden lääkeaineiden farmakokinetiikkaan:

Ihmisen maksan mikrosomeilla ja maksasoluilla tehtyjen *in vitro* -tutkimusten perusteella buprenorfiini ei estä CYP1A2-, CYP2A6- eikä CYP3A4-välitteistä metaboliaa, kun sitä käytetään buprenorfiini 20 µg/h depotlaastarin käytön yhteydessä saavutettavina pitoisuuksina. Lääkkeen vaikutusta CYP2C8-, CYP2C9- ja CYP2C19-välitteiseen metaboliaan ei ole tutkittu.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Systeeminen toksisuus ja dermaalinen toksisuus

Kerta-annostutkimuksissa ja toistuvaisannostutkimuksissa rotilla, kaneilla, marsuilla, koirilla ja kääpiösiioilla buprenorfiini aiheutti vain vähän, jos lainkaan systeemisiä haittatapahtumia. Kaikilla tutkituilla eläinlajeilla havaittiin sen sijaan ihoärsytystä. Saatavilla olevat toksikologiset tiedot eivät viitanneet siihen, että depotlaastarien lisäaineilla olisi herkistävää potentiaalia.

Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

Buprenorfiinia saaneilla rotilla ei havaittu hedelmällisyyteen eikä tavallisiin lisääntymistoimintoihin kohdistuvia vaikutuksia. Buprenorfiinia saaneilla rotilla ja kaneilla tehdyissä alkiosikiökehitystoksisuustutkimuksissa ei havaittu alkio-sikiötoksisia vaikutuksia. Pre- ja postnataalista kehitystoksisuutta koskevassa tutkimuksessa buprenorfiinia saaneilla rotilla havaittiin

poikaskuolleisuutta ja poikasten painon pienenemistä ja samanaikaisesti emon ruoankulutuksen vähenemistä ja kliinisiä oireita

Geenitoksisuus

Tavanomaisten geenitoksisuustestien tulokset viittaavat siihen, että buprenorfiini ei ole geenitoksinen.

Karsinogeenisuus

Pitkäaikaistutkimuksissa rotilla ja hiirillä ei saatu näyttöä karsinogeenisesta potentiaalista, jolla olisi merkitystä ihmiselle.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Liimamatriksi (sisältää buprenorfiinia):

povidoni K90

oleyylioleaatti

levuliinihappo

akryylihappo-butyyliaakrylaatti-(2-etyyliheksyyli)akrylaatti-vinyyliaasetatikopolymeeri (5:15:75:5)

Liimamatriksi (ei sisällä buprenorfiinia):

poly[2-etyyliheksyyli]akrylaatti-ko-glysidyylietakrylaatti-ko-(2-hydroksietyyli)akrylaatti-ko-vinyyliaasetatti] (68:0,15:5:27)

Erotuskalvo buprenorfiinia sisältävän ja sisältämättömän liimakerroksen välissä:

polyeteenitereftalaattikalvo

Taustakalvo:

polyesteri

Suojakalvo:

silikonikäsitelty polyeteenitereftalaattikalvo

Sininen painomuste

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

[5 mikrog/tunti]

18 kuukautta.

[10 mikrog/tunti]:

21 kuukautta.

[20 mikrog/tunti]:

3 vuotta.

6.4 Säilytys

[5 mikrog/tunti] & [10 mikrog/tunti]:

Säilytä alle 25 °C.

[20 mikrog/tunti]:

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Jokainen lapsiturvallinen depotlaastari on valmistettu komposiittikalvosta (paperi/PET/PE/Alumiini/akryylihapon ja eteenin kopolymeeri (Surlyn)). Jokainen suojaussi sisältää yhden depotlaastarin.

Pakkauskoot:

Pakkaukset sisältävät 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 18, 20, tai 24 yksittäispakattua depotlaastaria

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Laastaria vaihdettaessa käytetty laastari poistetaan, taitetaan kaksinkerroin liimapinta sisäänpäin ja hävitetään turvallisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Buprenorphine STADA 5 mikrog/tunti depotlaastari: 33336
Buprenorphine STADA 10 mikrog/tunti depotlaastari: 33337
Buprenorphine STADA 20 mikrog/tunti depotlaastari: 33338

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18.8.2016
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 3.5.2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

3.7.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Buprenorphine STADA 5 mikrogram/timme depotplåster
Buprenorphine STADA 10 mikrogram/timme depotplåster
Buprenorphine STADA 20 mikrogram/timme depotplåster

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

[5 mikrogram/timme]:

Varje depotplåster (i en 6,25 cm² yta) innehåller 5 mg buprenorfin och frisätter nominellt 5 mikrogram buprenorfin per timme under en period på 7 dagar.

[10 mikrogram/timme]:

Varje depotplåster (i en 12,5 cm² yta) innehåller 10 mg buprenorfin och frisätter nominellt 10 mikrogram buprenorfin per timme under en period på 7 dagar.

[20 mikrogram/timme]:

Varje depotplåster (i en 25 cm² yta) innehåller 20 mg buprenorfin och avger 20 mikrogram buprenorfin per timme under en period på 7 dagar.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Depotplåster

[5 mikrogram/timme]:

Rektangulärt plåster, beige färgat med rundade hörn och märkt med ”Buprenorfin” och “5 µg/h” i blå färg.

[10 mikrogram/timme]:

Rektangulärt plåster, beige färgat med rundade hörn och märkt med ”Buprenorfin” och “10 µg/h” i blå färg.

[20 mikrogram/timme]:

Rektangulärt plåster, beige färgat med rundade hörn och märkt med ”Buprenorfin” och “20 µg/h” i blå färg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av icke maligna smärtor av måttlig intensitet när en opioid krävs för att uppnå tillräcklig smärtlindring.

Buprenorphine Stada är inte lämpligt för behandling av akuta smärttillstånd.

Buprenorphine Stada är avsett för vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Patienter från 18 år och uppåt

Den lägsta dosen Buprenorphine Stada (Buprenorphine Stada 5 mikrogram/timme depotplåster) skall användas som initial dos. Hänsyn bör tas till patientens tidigare användning av opioider (se avsnitt 4.5), samt patientens aktuella allmäntillstånd och medicinska status.

Titring

Under inledande behandling med Buprenorphine Stada, kan kortverkande kompletterande smärtstillande läkemedel behövas (se avsnitt 4.5) tills smärtstillande effekt av Buprenorphine Stada har uppnåtts.

Dosen av Buprenorphine Stada kan titreras upp efter tre dagar, när maximal effekt av given dos uppnåtts. Efterföljande dosökningar kan därefter titreras utifrån behov av kompletterande smärtlindring och patientens respons på depotplåstrets analgetiska effekt.

För att öka dosen skall det aktuella depotplåstret bytas ut mot ett större depotplåster, eller också kan en kombination av plåster användas på olika ställen för att uppnå den önskade dosen. Det rekommenderas att inte mer än två plåster appliceras samtidigt, med en maximal total buprenorfindos på 40 mikrogram/timme. Ett nytt plåster bör inte användas på samma hudparti under de följande 3-4 veckorna (se avsnitt 5.2). Patienten skall observeras noggrant och regelbundet för att bedöma den optimala dosen och behandlingstiden.

Buprenorphine Stada skall administreras var 7:e dag.

Behandlingstid

Buprenorphine Stada bör under inga omständigheter administreras längre än vad som är absolut nödvändigt. Om långvarig smärtbehandling med Buprenorphine Stada är nödvändig mot bakgrund av sjukdomens art och svårighetsgrad bör noggrann och regelbunden övervakning ske (om det behövs med avbrott i behandlingen) för att fastställa om ytterligare behandling krävs och i så fall i vilken omfattning.

Behandlingsmål och utsättning av behandlingen

Innan behandling med Buprenorphine Stada påbörjas ska en behandlingsstrategi som inkluderar behandlingens längd och behandlingsmål, samt en plan för behandlingens avslut, överenskommas med patienten i enlighet med riktlinjer för smärtbehandling. Under behandlingen ska läkare och patient ha tät kontakt för att utvärdera behovet av fortsatt behandling samt ta ställning till utsättning och justering av dosering vid behov. När en patient inte längre behöver behandling med Buprenorphine Stada kan det vara tillrådligt att trappa ned dosen gradvis för att förhindra utsättningssymptom. Om adekvat smärtkontroll inte uppnås ska möjlig hyperalgesi, tolerans och progression av underliggande sjukdom övervägas (se avsnitt 4.4).

Den smärtstillande effekten varar en tid efter att plåstret har tagits bort, medan koncentrationen av buprenorfin i serum gradvis minskar. Detta bör man ta hänsyn till om man planerar att behandlingen med Buprenorphine Stada skall följas av behandling med någon annan opioid. Som en huvudregel bör inte efterföljande opioid ges inom 24 timmar efter att plåstret tagits bort. För närvarande finns det endast begränsad information tillgänglig om startdosen för andra opioider som administreras efter att behandlingen med plåstret har avslutats (se avsnitt 4.5).

Övergång från opioider

Buprenorphine Stada kan användas som alternativ till behandling med andra opioider. Sådana patienter skall starta med den lägsta tillgängliga dosen (Buprenorphine Stada 5 mikrogram/timme depotplåster) och vid behov fortsätta ta kortverkande kompletterande smärtstillande läkemedel (se avsnitt 4.5) under titringen.

Särskilda populationer

Äldre

Det är inte nödvändigt att justera dosen av Buprenorphine Stada för äldre patienter.

Nedsatt njurfunktion

Ingen särskild dosjustering av Buprenorphine Stada krävs för patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Buprenorfin metaboliseras i levern. Effektens intensitet och duration kan påverkas hos patienter med nedsatt leverfunktion. Därför bör patienter med leverinsufficiens övervakas noggrant under behandling med Buprenorphine Stada.

Patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion kan ackumulera buprenorfin under behandling med Buprenorphine Stada. Man bör då överväga alternativ behandling, och Buprenorphine Stada skall användas med försiktighet, om över huvud taget, på sådana patienter.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Buprenorphine Stada till barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Buprenorphine Stada är avsett för transdermal användning.

Plåstret får inte delas eller klippas i bitar.

Plåstret ska inte användas om förseglingen är bruten.

Applicering av plåstret

Buprenorphine Stada skall placeras på icke-irriterad, intakt hud på utsidan av överarmen, övre delen av bröstkorgen, övre delen av ryggen eller på sidan av bröstkorgen men inte på hud med stora ärr. Buprenorphine Stada skall placeras på en relativt hårfri eller nästan helt hårfri hudyta. Om en sådan plats inte finns bör håret på platsen klippas med sax, inte rakas.

Om applikationsplatsen måste rengöras skall detta endast göras med rent vatten. Tvål, alkohol, olja, lotioner och slipande produkter får ej användas. Huden måste vara torr innan plåstret appliceras. Buprenorphine Stada skall appliceras omedelbart efter uttagning från den förslutna påsen. När skyddslagret tagits bort skall plåstret tryckas bestämt på plats med handflatan i cirka 30 sekunder. Se till att kontakten är fullständig, särskilt runt kanterna. Om plåstrets kanter börjar släppa kan de tejpas fast med lämplig hudtejp, för att säkerställa en 7 dagars behandling. Plåstret skall sitta på kontinuerligt i 7 dagar.

Att bada, duscha eller simma skall inte påverka plåstret. Om plåstret lossnar skall ett nytt sättas på och bäras i 7 dagar.

4.3 Kontraindikationer

- överkänslighet mot den aktiva substansen (buprenorfin) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- opioidberoende patienter och för behandling av narkotikaabstinens
- tillstånd med potentiell eller pågående kraftigt försämrad funktion hos andningscentrum och andningsfunktion
- patienter som behandlas eller har behandlats med MAO-hämmare under de senaste två veckorna (se avsnitt 4.5)
- patienter som lider av myasthenia gravis
- patienter som lider av delirium tremens.

4.4 Varningar och försiktighet

Buprenorfin bör användas med särskild försiktighet hos patienter med akut alkoholförgiftning, skallskada, chock, nedsatt medvetandegrad av okänd orsak, intrakraniella lesioner eller ökat intrakraniellt tryck samt hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Buprenorfin kan sänka kramptröskeln hos patienter med anamnes på krampanfall.

Risker med samtidig användning av sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel:

Samtidig användning av Buprenorphine Stada och sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel kan leda till sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker förbehålls samtidig förskrivning av dessa sedativa läkemedel till patienter för vilka andra behandlingsalternativ inte är möjliga. Om det beslutas att förskriva Buprenorphine Stada samtidigt med sedativa läkemedel, ska lägsta effektiva dos användas och behandlingstiden ska vara så kort som möjligt.

Patienterna ska följas noga avseende tecken och symtom på andningsdepression och sedering. I detta avseende är det starkt rekommenderat att informera patienten och dess vårdgivare om att vara uppmärksamma på dessa symtom (se avsnitt 4.5).

Signifikant andningsdepression har associerats med buprenorfin, särskilt vid intravenös administrering. Ett antal dödsfall på grund av överdos har inträffat när missbrukare använt buprenorfin intravenöst, oftast tillsammans med benzodiazepiner. Ytterligare dödsfall på grund av överdos har rapporterats då etanol och benzodiazepiner har använts i kombination med buprenorfin.

Eftersom CYP3A4-hämmare kan öka koncentrationen av buprenorfin (se avsnitt 4.5), bör patienter som redan behandlas med CYP3A4-hämmare få sin dos av Buprenorphine Stada försiktigt titrerad eftersom en reducerad dos kan vara tillräcklig för dessa patienter.

Buprenorfin rekommenderas ej för smärtlindring omedelbart postoperativt eller i andra situationer som kännetecknas av ett smalt terapeutiskt fönster eller snabbt varierande behov av smärtlindring.

Kontrollerade studier på människor och djur tyder på att buprenorfin är mindre beroendeframkallande än rena agonistanalgetika. Hos människor har endast begränsade euforiska effekter observerats med buprenorfin. Detta kan leda till ett visst missbruk av produkten och man bör därför vara försiktig vid ordination till patienter som är kända för att, eller misstänks, ha missbrukat läkemedel, alkohol eller har allvarlig psykisk sjukdom.

Kronisk användning av buprenorfin kan leda till utveckling av fysiskt beroende. Om utsättningssymtom (abstinenssyndrom) inträffar är de i allmänhet lindriga, börjar efter två dagar och kan pågå i upp till två veckor. Abstinenssymtomen innefattar oro, ångest, nervositet, sömnlöshet, hyperkinesi, tremor och gastrointestinala störningar.

Patienter med feber eller som utsätts för extern värme

Patienter som bär plåstret bör uppmanas att undvika att exponera applikationsområdet för externa värmekällor, exempelvis värmedynor, elektriska värmefiltar, värmelampor, bastu, heta bad, uppvärmda vattensängar och dylikt, eftersom detta kan leda till att absorptionen av buprenorfin ökar. Vid behandling av patienter med feber bör man vara medveten om att feber också kan öka absorptionen, vilket kan leda till ökade plasmakoncentrationer av buprenorfin och därmed ökad risk för biverkningar.

Serotonergt syndrom

Samtidig administrering av Buprenorphine Stada och andra serotonerga läkemedel såsom MAO-hämmare, selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) eller tricykliska antidepressiva läkemedel kan leda till serotonergt syndrom, ett potentiellt livshotande tillstånd (se avsnitt 4.5).

Om samtidig behandling med andra serotonerga läkemedel är kliniskt motiverad, rekommenderas noggrann observation av patienten, särskilt vid behandlingsstart och vid dosökningar.

Symtom på serotonergt syndrom kan vara förändrad psykisk status, autonom instabilitet, neuromuskulära avvikelser och/eller gastrointestinala symtom.

Om serotonergt syndrom misstänks ska dosminskning eller utsättning av behandlingen övervägas, beroende på symptomens svårighetsgrad.

Sömnrelaterade andningsproblem

Opioider kan orsaka sömnrelaterade andningsproblem inklusive central sömnapné (CSA) och sömnrelaterad hypoxemi. Opioider ökar risken för CSA på ett dos-relaterat sätt. Överväg minskning av den totala opioddosen hos patienter med CSA.

Tolerans och opioidbrukssyndrom (missbruk och beroende)

Tolerans, fysiskt och psykologiskt beroende samt opioidbrukssyndrom kan utvecklas vid upprepad administrering av opioider som Buprenorphine Stada. Upprepad användning av Buprenorphine Stada kan leda till opioidbrukssyndrom. En högre dos och mer långvarig opioidbehandling kan öka risken för att utveckla opioidbrukssyndrom. Missbruk eller avsiktlig felanvändning av Buprenorphine Stada kan resultera i överdos och/eller dödsfall. Risken för att utveckla opioidbrukssyndrom är förhöjd hos patienter med en personlig anamnes eller familjeanamnes (föräldrar eller syskon) på drogberoende (inklusive alkoholberoende), hos patienter som använder tobak eller hos patienter med andra psykiska sjukdomar i anamnesen (t.ex. egentlig depression, ångest och personlighetsstörningar). Innan behandling med Buprenorphine Stada påbörjas och under behandlingen ska behandlingsmål och en utsättningsplan överenskommas med patienten (se avsnitt 4.2). Före och under behandling ska patienten också informeras om riskerna för och tecken på opioidbrukssyndrom. Om sådana tecken uppstår ska patienten rådaskontaktas av läkare.

Patienterna ska övervakas för tecken på drogsökande beteende (t.ex. för tidiga önskemål om påfyllning). Detta inkluderar en genomgång av opioider och psykoaktiva läkemedel (såsom bensodiazepiner) som används samtidigt. Hos patienter med tecken och symtom på opioidbrukssyndrom ska konsultation med en beroendespecialist övervägas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Buprenorphine Stada får inte användas samtidigt med MAO-hämmare eller av patienter som fått MAO-hämmare under de senaste två veckorna (se avsnitt 4.3).

Effekter av andra aktiva substanser på farmakokinetiken för buprenorfin:

Buprenorfin metaboliseras främst genom glukuronidering och i mindre utsträckning (omkring 30 %) via CYP3A4.

Samtidig behandling med CYP3A4-hämmare kan leda till förhöjda plasmakoncentrationer med en förstärkt buprenorfinverkan.

Studier med CYP3A4-hämmaren ketokonazol gav inga kliniskt relevanta ökning av högsta plasmakoncentration (C_{max}) eller total (AUC) buprenorfinexponering efter buprenorfin med ketokonazol jämfört med buprenorfin ensam.

Interaktionen mellan buprenorfin och CYP3A4-enzyminducerare har inte studerats. Samtidig administrering av buprenorfin och enzyminducerare (t.ex. fenobarbital, karbamazepin, fenytoin och rifampicin) kan leda till ökat clearance, vilket skulle kunna leda till en minskad effekt.

Minskning av blodflödet i levern, vilket kan orsakas av vissa bedövningsmedel (t.ex. halotan) och andra läkemedel kan leda till minskad hepatis utöndring av buprenorfin.

Farmakodynamiska interaktioner:

Buprenorfin skall användas med försiktighet tillsammans med:

Serotonerga läkemedel såsom MAO-hämmare, selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) eller tricykliska antidepressiva läkemedel, eftersom risken för serotonergt syndrom, ett potentiellt livshotande tillstånd, ökar (se avsnitt 4.4).

Andra centralnervöst hämmande substanser: andra opioidderivat (analgetika och hostdämpande medel innehållande t.ex. morfin, dextropropoxifen, kodein, dextrometorfan eller noskapin). Vissa antidepressiva, sederande H₁-receptorantagonister, alkohol, anxiolytika, neuroleptika, klonidin och relaterade substanser. Dessa kombinationer ökar den centralnervösa hämningen.

Sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel:

Samtidig användning av opioider med sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner, gabapentinoider (gabapentin och pregabalin) eller liknande läkemedel kan resultera i djup sedering, andningsdepression, hypotoni, koma eller död på grund av den additiva CNS depressiva effekten. Dosering och duration av samtidig användning ska begränsas (se avsnitt 4.4).

Samtidig administrering av buprenorfin och antikolinergika eller läkemedel med antikolinerg aktivitet (t.ex. tricykliska antidepressiva läkemedel, antihistaminer, antipsykotika, muskelavslappande medel, anti-Parkinson läkemedel) kan resultera i ökade antikolinerga biverkningar.

Vid typiska analgetiska doser fungerar buprenorfin som en ren my-receptoragonist. I kliniska studier av buprenorfin, där patienter som fick rena my-agonistopioider (upp till 90 mg morfin oralt eller morfinekvalenter oralt per dag) överfördes till buprenorfin, förekom inga rapporter om abstinenssyndrom eller opioidabstinens under övergången från den ursprungliga opioiden till buprenorfin (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av buprenorfin i gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människor är okänd.

Mot slutet av graviditeten kan höga doser av buprenorfin, även efter en kort behandlingsperiod, orsaka andningsdepression hos nyfödda. Långvarig administrering av buprenorfin under den sista trimestern kan orsaka abstinenssyndrom hos det nyfödda barnet.

Därför bör buprenorfin inte användas under graviditet eller av kvinnor i fertil ålder som ej använder effektiv preventivmetod.

Amning

Buprenorfin utsöndras i bröstmjolk. Studier av råttor har visat att buprenorfin kan hämma mjölkutsöndringen. Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska djurdata har visat utsöndring av buprenorfin i bröstmjolk (se avsnitt 5.3). Därför bör användning av buprenorfin under amning undvikas.

Fertilitet

Inga humandata om effekten av buprenorfin på fertilitet finns tillgängliga. I en fertilitet och tidig embryonal utvecklingsstudie observerades inga effekter på reproduktionsparametrar hos han- eller honråttor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Buprenorfin har en stor inverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Även då det används enligt anvisningarna kan buprenorfin påverka patientens reaktioner i en sådan utsträckning att trafiksäkerheten och förmågan att handha maskiner kan försämrats. Detta gäller särskilt i början av

behandlingen och i samband med andra centralt verkande medel, såsom alkohol, lugnande medel, sedativa och hypnotika. Läkaren bör ge en individuell rekommendation. En allmän restriktion är inte nödvändig i de fall då en stabil dos används.

Patienter som påverkas, och upplever biverkningar (t.ex. yrsel dåsighet, dimsyn) under behandlingens insättande eller titrering till en högre dos, bör inte framföra fordon eller använda maskiner. Detta gäller också i åtminstone 24 timmar efter plåstret har tagits bort.

4.8 Biverkningar

Allvarliga negativa effekter som kan associeras med behandling med buprenorfin i klinisk användning påminner om de reaktioner som observerats för andra opioidanalgetika, bland annat nedsatt respiration (särskilt vid samtidigt användning av andra CNS-hämmande medel) och hypotoni (se avsnitt 4.4).

Följande biverkningar har uppträtt:

<u>Klassificering av organsystem MedDRA</u>	<u>Mycket vanliga</u> (≥1/10)	<u>Vanliga</u> (≥1/100, <1/10)	<u>Mindre vanliga</u> (≥1/1000, <1/100)	<u>Sällsynta</u> (≥1/10,000, <1/1000)	<u>Mycket sällsynta</u> (<1/10,000)	<u>Ingen känd frekvens</u> (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Immunsystemet			Överkänslighet	Anafylaktiska reaktioner		Anafylaktoida reaktioner
Metabolism och nutrition		Anorexi		Dehydrering		
Psykiska störningar		Förvirring Depression Sömlöshet Nervositet Ångest	Sömnstörningar Rastlöshet Agitation Euforiskt stämningsläge Affektabilitet Hallucinationer Mardrömmar Minskad libido Aggression	Psykotisk störning	Beroende Humörsväningar	Depersonalisering
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk Yrsel Sömnighet	Tremor	Sedering Smakförvrängning Dysartri Hypoestesi Minnesnedsättning Migrän Synkope Onormal koordination	Balansrubbningar Talstörningar	Ofrivilliga muskel sammandragningar	Konvulsioner

<u>Klassificering av organsystem MedDRA</u>	<u>Mycket vanliga</u> (≥1/10)	<u>Vanliga</u> (≥1/100, <1/10)	<u>Mindre vanliga</u> (≥1/1000, <1/100)	<u>Sällsynta</u> (≥1/10,000, <1/1000)	<u>Mycket sällsynta</u> (<1/10,000)	<u>Ingen känd frekvens</u> (kan inte beräknas från tillgängliga data)
			Nedsatt koncentrationsförmåga Parestesi			
Ögon			Ögontorrhet Dimsyn	Synrubbing Ögonlocksödem Mios		
Öron och balansorgan			Tinnitus Vertigo		Öronsmärta	
Hjärtat			Palpitationer Takykardi	Angina pectoris		
Blodkär			Hypotoni Cirkulationskollaps Hypertoni Rodning	Vasodilatation Ortostatisk hypotoni		
Andningsvägar bröstkorg och mediastinum		Andnöd	Hosta Pipande andning Hicka	Andningsdepression Andningssvikt Förvärrad astma Hyperventilering Rinit		
Magtarmkanalen	Förstoppning Illamående Kräkningar	Buksmärta Diarré Dyspepsi Muntorrhet	Flatulens	Dysfagi Ileus		Divertikulit
Lever och gallvägar						Gallkolik
Hud och subkutan vävnad	Klåda Erytem	Utslag Svettningar Exantem	Torr hud Urtikaria	Ansiktsödem	Pustler Blåsor	Kontaktdermatit Missfärgning av applikationsstället
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Muskel svaghet	Myalgi Muskel spasmer			
Njurar och urinvägar			Urinretention Miktionsstörningar			
Reproduktionsorgan och bröstkörtel				Erektildysfunktion Sexuell dysfunktion		

<u>Klassificering av organsystem MedDRA</u>	<u>Mycket vanliga</u> (≥1/10)	<u>Vanliga</u> (≥1/100, <1/10)	<u>Mindre vanliga</u> (≥1/1000, <1/100)	<u>Sällsynta</u> (≥1/10,000, <1/1000)	<u>Mycket sällsynta</u> (<1/10,000)	<u>Ingen känd frekvens</u> (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Klåda på applikationsplatsen ¹	Trötthet Asteni Periferit ödem	Uttröttning Pyrex Stelhet Ödem Abstinenssymptom Utslag på applikationsplatsen * Bröstsmärta	Influensaliknande sjukdom		Neonatalt abstinenssyndrom
Undersökningar			Ökning av alaninamino- -transferas Viktminskning			
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer			Olycksfall (fallskador)			

* I vissa fall kan fördröjda lokala allergiska reaktioner uppträda med tydliga tecken på inflammation. I sådana fall skall behandlingen med buprenorfin avslutas.

¹ Inkluderar erytem, ödem, pruritus och utslag vid applikationsstället.

Läkemedelsberoende

Upprepad användning av Buprenorfin Stada kan leda till läkemedelsberoende, även vid terapeutiska doser. Risken för läkemedelsberoende kan variera beroende på patientens individuella riskfaktorer, dosering och opioidbehandlingens längd (se avsnitt 4.4).

Buprenorfin uppvisar en låg risk för fysiskt beroende. Efter avslutad behandling med buprenorfin är det mindre sannolikt att abstinenssymtom uppträder. Detta kan bero på den mycket långsamma dissociationen av buprenorfin från opioidreceptorerna och den gradvisa minskningen av plasmakoncentrationerna av buprenorfin (normalt över en period på 30 timmar efter att det sista plåstret har tagits bort). Efter långvarig användning av buprenorfin kan abstinenssymtom som liknar dem som uppträder vid opioidabstinens dock inte uteslutas helt. Abstinenssymtomen innefattar oro, ångest, nervositet, sömnlöshet, hyperkinesi, tremor och gastrointestinala störningar.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

Symtom liknande dem för andra centralt verkande analgetika kan förväntas. Dessa omfattar andningsdepression, sedering, dåsighet, illamående, kräkningar, kardiovaskulär kollaps och uttalad mios.

Behandling

Ta bort eventuella plåster från patientens hud. Upprätta och upprätthåll öppna luftvägar, understöd eller kontrollera respirationen vid behov och upprätthåll adekvat kroppstemperatur och vätskebalans. Syre, intravenösa vätskor, vasopressorer och andra stödjande åtgärder bör användas vid behov.

En specifik opioidantagonist, såsom naloxon, kan upphäva effekterna av buprenorfin. Dock kan naloxon vara mindre effektivt för att motverka effekten av buprenorfin än andra μ -opioid agonister. Börja med de vanliga doserna vid behandling med kontinuerlig intravenös naloxon men höga doser kan vara nödvändigt.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Analgetika, opioider, oripavinderivat;
ATC-kod: N02AE01

Buprenorfin är en partiell opioidagonist som verkar på μ -opioidreceptorn. Den har också antagonistisk aktivitet på kappa-opioidreceptorn.

Effekten har visats i sju pivotala fas-III studier som pågick i upp till 12 veckor med patienter med icke-malign smärta av olika etiologi. Patienter med måttlig och svår artros och ryggsmärtor ingick i studierna. Buprenorfin visade en kliniskt signifikant minskning av smärtan (cirka 3 poäng på BS-11-skalan) och signifikant bättre smärtkontroll jämfört med placebo.

En långtids öppen uppföljningsstudie (n=384) har också genomförts med patienter med icke-malign smärta. Med kontinuerlig dosering kunde smärtan kontrolleras i 6 månader hos 63 % av patienterna, i 12 månader hos 39 % av patienterna, i 18 månader hos 13 % av patienterna och i 21 månader hos 6 %. Cirka 17 % stabiliserades med en dos på 5 mg, 35 % med en dos på 10 mg och 48 % med en dos på 20 mg.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Det föreligger bevis för enterohepatisk recirkulation.

Studier på icke-dräktiga och dräktiga råttor har visat att buprenorfin passerar över blod-hjärnbarriären och placentabarriären. Koncentrationerna i hjärnan (som endast innehöll oförändrat buprenorfin) efter parenteral administrering var 2–3 gånger högre än efter oral administrering. Efter intramuskulär eller oral administrering ackumuleras till synes buprenorfin i magtarmkanalens lumen hos fostret – förmodligen på grund av gallvägsutsöndring, eftersom den enterohepatiska cirkulationen inte är fullt utvecklad.

Varje plåster ger en stabil tillförsel av buprenorfin i upp till sju dagar. Steady state uppnås under den första applikationen. Efter borttagande av buprenorfin minskar buprenorfinkoncentrationen med cirka 50 % på 12 timmar (mellan 10 och 24 timmar).

Absorption:

Efter applikation av buprenorfin diffunderar buprenorfin från depotplästret genom huden. I kliniska farmakologiska studier uppgick mediantiden för att buprenorfin 10 mikrogram/timme skulle tillföra detekterbara buprenorfinkoncentrationer (25 pikogram/ml) till cirka 17 timmar. Analys av residualbuprenorfin i plästren efter 7 dagars användning visar att 15 % av det ursprungliga innehållet

har tillförts. En studie av biotillgängligheten, jämfört med intravenös administrering, bekräftar att denna mängd har absorberats systemiskt. Buprenorfin-koncentrationerna förblir relativt konstanta under den 7 dagar långa användning av plåstren.

Applikationsplats:

En studie av friska försökspersoner visade att den farmakokinetiska profilen för buprenorfin som tillfördes via buprenorfin är likartad vid applicering på utsidan av överarmen, övre delen av bröstkorgen, övre delen av ryggen eller på sidan av bröstkorgen (mellersta axillarlinjen, 5:e interkostala mellanrummet). Absorptionen varierar till viss del beroende på applikationsområdet och exponeringen är som mest omkring 26 % högre då plåstret appliceras på den övre delen av ryggen jämfört med på sidan av bröstkorgen.

I en studie av friska försökspersoner som fick buprenorfin upprepade gånger på samma plats observerades en nästan fördubblad exponering med en 14 dagar lång viloperiod. Av detta skäl rekommenderas en rotation av applikationsplatserna, och att ett nytt plåster inte placeras på samma ställe på huden på 3-4 veckor.

I en studie av friska försökspersoner orsakade applicering av värmedyna direkt på buprenorfin depotplåster en övergående ökning av blodkoncentrationen av buprenorfin på 26-55 %. Koncentrationerna återgick till det normala inom 5 timmar efter det att värmekällan hade avlägsnats. Av detta skäl rekommenderas ej att direkta värmekällor, såsom varmvattenflaskor, värmedynor eller elektriska filtar, appliceras direkt på plåstret. En värmedyna som placerades på buprenorfin-platsen omedelbart efter borttagning av plåstret ändrade inte absorptionen från depån i huden.

Distribution

Buprenorfin är till omkring 96 % bundet till plasmaproteiner.

Studier av intravenöst buprenorfin har uppvisat en stor distributionsvolym, vilket tyder på omfattande distribution av buprenorfin. I en studie av intravenöst buprenorfin hos friska försökspersoner var distributionsvolymen vid steady state 430 l, vilket återspeglar den stora distributionsvolymen och lipofiliteten för den aktiva substansen.

Efter intravenös administrering utsöndras buprenorfin och dess metaboliter i gallan, och distribueras inom flera minuter till cerebrospinalvätskan. Buprenorfin-koncentrationerna i cerebrospinalvätskan tycks vara cirka 15–25 % av de samtidiga plasmakoncentrationerna.

Metabolism och eliminering

Buprenorfinmetabolismen i huden efter applikation av buprenorfin är försumbar. Efter transdermal applicering eliminerar buprenorfin via hepatisk metabolism med efterföljande biliär och renal eliminering av lösliga metaboliter. Den hepatiska metabolismen, via CYP3A4 och UGT1A1/1A3 enzymerna, leder till två huvudmetaboliter, norbuprenorfin respektive buprenorfin 3-O-glukuronid. Norbuprenorfin glukuronideras före eliminering. Buprenorfin eliminerar även via faeces. I en studie på postoperativa patienter visade sig den totala elimineringen av buprenorfin vara cirka 55 l/h.

Norbuprenorfin är den enda kända aktiva metaboliten av buprenorfin.

Effekter av buprenorfin på farmakokinetiken för andra aktiva substanser:

Baserat på *in vitro*-studier i humana mikrosomer och hepatocyter, har buprenorfin inte någon potential för att hämma metabolism som katalyseras av CYP450-enzymerna CYP1A2, CYP2A6 och CYP3A4 vid de koncentrationer som uppnås vid användning av buprenorfin 20 mikrogram/timme depotplåster. Effekten på metabolism som katalyseras av CYP2C8, CYP2C9 och CYP2C19 har inte studerats.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Systemisk toxicitet och hudtoxicitet

I toxicitetsstudier med en dos och upprepad dosering på råtta, kanin, marsvin, hund och minigris, orsakade buprenorfin minimala eller inga oönskade systemiska händelser, medan hudirritation observerades hos alla undersökta arter. Tillgängliga toxikologiska uppgifter tyder inte på någon sensibiliserande potential för tillsatserna i depotplåstren.

Reproduktions och utvecklingstoxicitet

Ingen effekt på fertilitet eller generell reproduktionsförmåga kunde observeras hos råttor behandlade med buprenorfin. I toxikologiska studier på fosterutveckling hos råttor och kaniner som använde buprenorfin kunde man inte observera någon fostertoxicitet. I en toxikologisk studie på råtta med buprenorfin före och efter födsel hade ungarna en dödlighet, minskad kroppsvikt och samtidigt hade mamman en mindre mat konsumtion och kliniska tecken.

Genotoxicitet

En standarduppsättning genotoxicitetstester indikerade att buprenorfin inte är genotoxiskt.

Karcinogenicitet

Långtidsstudier på råttor och möss visade ingen karcinogen potential som är relevant för människor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Häftskikt (innehållande buprenorfin):

Povidon K90

Levulinsyra

Oleyloleat

akrylsyra-butylakrylat-2-(etylhexyl)akrylat-vinylacetat sampolymer (5:15:75:5)

Häftskikt (utan buprenorfin):

(2-etylhexyl)akrylat-glycidylmetakrylat-(2-hydroxietyl)akrylat-vinylacetat sampolymer (68:0,15:5:27)

Separerande film mellan häftskikten med och utan buprenorfin:

Poly(etentereftalat) film

Baksidesskikt:

Polyester

Skyddsskikt:

poly(etentereftalat)-film, silikoniserad

Blå tryckfärg

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

[5 mikrogram/timme]

18 månader.

[10 mikrogram/timme]:

21 månader.

[20 mikrogram/timme]:
3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

[5 mikrogram/timme] & [10 mikrogram/timme]:
Förvaras vid högst 25 °C.

[20 mikrogram/timme]:
Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Varje barnskyddande dospåse är tillverkad av ett kompositmaterial som består av papper/ PET/ PE/ aluminium/ poly(akrylsyra-co-eten) (= Surlyn). En dospåse innehåller ett depotplåster.

Förpackningsstorlekar:

Förpackningar innehållande: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 18, 20 eller 24 individuellt förseglade depotplåster.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Vid byte av plåstret skall det använda plåstret avlägsnas, vikas ihop med häftskiktet inåt och kasseras på ett säkert sätt.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Buprenorphine STADA 5 mikrogram/timme depotplåster: 33336
Buprenorphine STADA 10 mikrogram/timme depotplåster: 33337
Buprenorphine STADA 20 mikrogram/timme depotplåster: 33338

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 18.8.2016
Datum för den senaste förnyelsen: 3.5.2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

3.7.2024