

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Buprenorphine ratiopharm 5 mikrog/tunti depotlaastari:

Yksi depotlaastari sisältää 5 mg buprenorfiinia. Vaikuttavan aineen sisältävä laastarin pinta-ala on 6,25 cm² ja nimellinen vapautusnopeus on 5 mikrogrammaa buprenorfiinia tunnissa 7 vuorokauden ajan.

Buprenorphine ratiopharm 10 mikrog/tunti depotlaastari:

Yksi depotlaastari sisältää 10 mg buprenorfiinia. Vaikuttavan aineen sisältävä pinta-ala on 12,5 cm² ja nimellinen vapautusnopeus on 10 mikrogrammaa buprenorfiinia tunnissa 7 vuorokauden ajan.

Buprenorphine ratiopharm 20 mikrog/tunti depotlaastari:

Yksi depotlaastari sisältää 20 mg buprenorfiinia. Vaikuttavan aineen sisältävä pinta-ala on 25 cm² ja nimellinen vapautusnopeus on 20 mikrogrammaa buprenorfiinia tunnissa 7 vuorokauden ajan.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depotlaastari

Buprenorphine ratiopharm 5 mikrog/tunti depotlaastari:

Suorakaiteen muotoinen, pyörästettyreunainen, beige laastari, jossa sinisellä merkinnät ”Buprenorphin” ja ”5 µg/h”.

Buprenorphine ratiopharm 10 mikrog/tunti depotlaastari:

Suorakaiteen muotoinen, pyörästettyreunainen, beige laastari, jossa sinisellä merkinnät ”Buprenorphin” ja ”10 µg/h”.

Buprenorphine ratiopharm 20 mikrog/tunti depotlaastari:

Suorakaiteen muotoinen, pyörästettyreunainen, beige laastari, jossa sinisellä merkinnät ”Buprenorphin” ja ”20 µg/h”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Kohtalaisen, muuhun kuin syöpään liittyvän kivun hoitoon, kun hoidossa tarvitaan opiaattia riittävän kivunlievityksen saavuttamiseen.

Buprenorphine ratiopharm ei sovi akuutin kivun hoitoon.

Buprenorphine ratiopharm on tarkoitettu aikuisille.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Vähintään 18-vuotiaat potilaat

Hoito on aloitettava pienimmällä mahdollisella depotlaastarivahvuudella (Buprenorphine ratiopharm 5 mikrog/tunti). Lääkkeen määräämisessä on huomioitava potilaan mahdollinen aiempi opioidien käyttöhistoria (ks. kohta 4.5) sekä potilaan yleistila ja senhetkinen sairaus.

Titraus

Hoidon aloitusvaiheessa potilas saattaa tarvita lyhytvaikutteista lisäkipulääkitystä (ks. kohta 4.5), kunnes saavutetaan riittävä kivunlievitys Buprenorphine ratiopharm -depotlaastareilla.

Buprenorphine ratiopharm -annosta voidaan tarvittaessa suurentaa 3 päivän kuluttua, kun käytössä olevan vahvuuden enimmäisteho on saavutettu. Tämän jälkeen annosta voidaan titrata suuremmaksi kipulääkityksen lisäämistarpeen ja potilaan analgeettisen vasteen perusteella.

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

Buprenorphine ratiopharm -depotlaastari(t) on vaihdettava uuteen 7 vuorokauden välein.

Siirtyminen muista opioideista Buprenorphine ratiopharmiin

Buprenorphine ratiopharmia voidaan käyttää vaihtoehtoisena hoitona muiden opioidien sijaan. Tällöin hoito on aloitettava pienimmällä mahdollisella annoksella (Buprenorphine ratiopharm 5 mikrog/tunti depotlaastarilla), ja lyhytvaikutteisten lisäkipulääkkeiden (ks. kohta 4.5) käyttöä on tarpeen mukaan jatkettava titrausvaiheen ajan.

Hoidon kesto

Buprenorphine ratiopharm -depotlaastareita ei missään nimessä pidä käyttää pidempään kuin mitä ehdottomasti on tarpeen. Jos pitkäaikainen kivunlievitys Buprenorphine ratiopharm -depotlaastareilla on tarpeen sairauden luonteen ja vakavuuden vuoksi, on tilannetta seurattava huolellisesti ja säännöllisin välein (tarvittaessa lääkitystä välillä keskeyttäen) sen selvittämiseksi, minkä verran lääkitystä tarvitaan vielä jatkossa.

Buprenorphine ratiopharm -hoidon lopettaminen

Kun Buprenorphine ratiopharm -depotlaastari poistetaan iholta, lääkepitoisuus seerumissa lähtee laskemaan vähitellen, joten kipua lievittävä teho säilyy siten vielä tietyn aikaa. Tämä on huomioitava, jos hoitoa aiotaan jatkaa jollakin toisella opioidilla Buprenorphine ratiopharm -depotlaastarihoidon jälkeen. Yleissääntönä uutta opioidihoitoa ei pidä aloittaa ennen kuin 24 tuntia on kulunut siitä, kun Buprenorphine ratiopharm -depotlaastari on poistettu. Muiden opioidien aloitusannoksista Buprenorphine ratiopharm -hoidon lopettamisen jälkeen on toistaiseksi vain rajallisesti tietoa (ks. kohta 4.5).

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät potilaat

Annosmuutoksiin ei ole tarvetta käytettäessä Buprenorphine ratiopharm -depotlaastareita iäkkäiden potilaiden hoidossa.

Munuaisten vajaatoiminta

Annosmuutoksiin ei ole tarvetta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivien potilaiden hoidossa.

Maksan vajaatoiminta

Buprenorphine ratiopharmin annostusta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta.

Buprenorfiini metaboloituu maksassa. Lääkkeen vaikutuksen voimakkuus ja kesto saattavat muuttua maksan vajaatoiminnan yhteydessä. Näin ollen maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita on seurattava huolellisesti Buprenorphine ratiopharm -depotlaastarihoidon aikana.

Jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta, buprenorfiini voi kumuloitua elimistöön Buprenorphine ratiopharm -hoidon aikana. Näillä potilailla on harkittava vaihtoehtoisia hoitomuotoja, ja Buprenorphine ratiopharmin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos sitä ylipäänsä päätetään käyttää.

Pediatriset potilaat

Buprenorphine ratiopharmin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Annostelu ihon läpi.

Depotlaastaria ei saa puolittaa eikä leikata pienempiin osiin.

Depotlaastaria ei saa käyttää, jos laastarin suojaussi on avautunut.

Depotlaastarin kiinnittäminen ihoon

Buprenorphine ratiopharm -depotlaastari on kiinnitettävä ärtymättömälle, ehjälle ihoalueelle olkavarren ulkosyrjään, rintakehän yläosaan, yläselän alueelle tai rintakehän sivuun. Laastareita ei saa kiinnittää ihoalueille, joilla on isoja arpia. Depotlaastarit on kiinnitettävä ihoalueelle, jolla on suhteellisen vähän tai tuskin lainkaan ihokarvoja. Jos tällaisia ihoalueita ei ole, kiinnityskohdan ihokarvat on leikattava saksilla. Niitä ei saa ajella.

Jos kiinnitysalue on puhdistettava, puhdistus on suoritettava yksinomaan vedellä. Saippuaa, alkoholipitoisia puhdistusliuoksia, öljyjä, lotioneita tai hankaavia puhdistusaineita ei saa käyttää. Valitun ihoalueen on oltava täysin kuiva ennen Buprenorphine ratiopharm -depotlaastarin kiinnittämistä. Buprenorphine ratiopharm -depotlaastari on kiinnitettävä ihoon heti, kun laastari on otettu suojaussistaan. Kun liimapinnan suojakalvo on poistettu, depotlaastari on painettava tiiviisti kiinni ihon pintaan kämmenellä noin 30 sekunnin ajan. Kiinnityksen yhteydessä on varmistettava, 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 laastari pysyy paikallaan 7 päivän ajan.

Depotlaastari on tarkoitettu pidettäväksi yhtäjaksoisesti ihossa kiinnitettynä 7 päivän ajan.

Kylpy, suihku tai uinti eivät vaikuta depotlaastariin. Jos depotlaastari irtoaa, on tilalle laitettava uusi laastari, jota sitten pidetään 7 päivän ajan.

Potilaat, joilla on kuume tai jotka altistuvat ulkoisille lämmönlähteille

Potilaita on ohjeistettava välttämään ihoon kiinnittyneen depotlaastarin altistamista ulkoisille lämmönlähteille, kuten lämpötyynyille, sähköhuoville, lämmittäville lampuille, saunalle, kuumille kylvyille ja lämmitetyille vesisängyille, sillä lämpö voi lisätä buprenorfiinin imeytymistä. Hoidettaessa kuumeisia potilaita on lisäksi muistettava, että kuumeikin saattaa lisätä imeytymistä ja voi siten johtaa tavallista korkeampiin buprenorfiinipitoisuuksiin plasmassa sekä lisääntyneeseen opioidien haittavaikutusten riskiin.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Opioidiriippuvainen potilas tai huumausaineiden vieroitushoito
- Tilanteet, joissa hengityskeskus ja hengitystoiminta ovat vaikeasti lamaantuneet tai saattavat lamaantua vaikeasti

- Potilaat, jotka saavat MAO:n estäjähoitoa tai jotka ovat käyttäneet näitä lääkkeitä viimeisten kahden viikon aikana (ks. kohta 4.5)
- Myasthenia gravis
- Delirium tremens.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Buprenorfiinin käytössä on noudatettava erityistä varovaisuutta uniapnean yhteydessä, akuutissa alkoholimyrkytyksessä; hoidettaessa potilaita, joilla on jokin päävamman; sokissa, tuntemattomasta syystä johtuvassa tajunnan tason alenemisen yhteydessä, kallonsisäisen vaurion tai kohonneen aivopaineen yhteydessä, sekä vaikean maksan vajaatoiminnan yhteydessä (ks. kohta 4.2).

Buprenorfiini saattaa alentaa kouristuskyynnystä potilailla, joilla aiemmin on esiintynyt kouristuksia.

Buprenorfiini on joissakin tapauksissa aiheuttanut merkittävää hengityslamaa etenkin, kun lääkettä on annettu laskimoon. Useat yliannostustapaukset ovat johtaneet kuolemaan tilanteissa, joissa huumeriippuvaiset henkilöt ovat ottaneet buprenorfiinia väärinkäyttötarkoituksessa laskimoon, yleensä samanaikaisesti bentsodiatsepiinien kanssa. Myös etanolin, bentsodiatsepiinien ja buprenorfiinin yhteiskäytöstä johtuvia kuolemaan johtaneita yliannostustapauksia on ilmoitettu. Varovaisuutta on noudatettava, jos Buprenorphine ratiopharm -valmistetta määrätään potilaille, joilla tiedetään tai epäillään olevan huumeiden tai alkoholin väärinkäyttöä tai vakava psyykinen sairaus anamneesissa.

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

Buprenorfiini on osittainen μ -opioidiagonisti.

Buprenorfiini saa aikaan morfiinin kaltaisia vaikutuksia, mukaan lukien euforiaa ja fyysistä riippuvuutta, mutta nämä vaikutukset ovat voimakkuudeltaan vähäisempiä kuin täysien μ -opioidiagonistien vastaavilla annoksilla. Buprenorfiinin antaminen henkilöille, jotka ovat fyysisesti riippuvaisia täysistä μ -opioidiagonisteista, saattaa nopeuttaa vieroitusoireyhtymän syntymistä fyysisen riippuvuuden tasosta sekä buprenorfiinin annon ajoituksesta ja annoksesta riippuen.

Serotoniinioireyhtymä

Buprenorphine ratiopharm -valmisteen ja muiden serotonergisten lääkeaineiden, kuten 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.

Serotoniinioireyhtymän oireita ovat esimerkiksi mielentilan muutokset, autonomisen hermoston epävakaumus, neuromuskulaariset poikkeavuudet ja/tai maha-suolikanavan oireet.

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

Sedatiivisten lääkkeiden kuten bentsodiatsepiinien ja niiden kaltaisten lääkkeiden samanaikaisen käytön aiheuttamat riskit

Buprenorphine ratiopharm ja sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja niiden kaltaisten lääkkeiden, samanaikainen käyttö saattaa aiheuttaa sedaatiota, hengityslamaa, koomaa ja kuoleman. Näiden riskien vuoksi näitä sedatiivisia lääkkeitä voidaan määrätä samanaikaisesti vain sellaisille potilaille, joille muut hoitovaihtoehdot eivät sovi.

Jos potilaalle päätetään määrätä Buprenorphine ratiopharm -valmistetta samanaikaisesti sedatiivisten lääkkeiden kanssa, on määrättävä pienin tehoava annos ja hoidon on oltava mahdollisimman lyhytkestoinen.

Potilasta on seurattava tarkkaan hengityslaman ja sedaation merkkien ja oireiden varalta. On erittäin suositeltavaa neuvoa potilasta ja hänen läheisiään tarkkailemaan näitä oireita (ks. kohta 4.5).

Buprenorfiinia ei suositella käytettäväksi kivunlievitykseen välittömästi leikkauksen jälkeen eikä muissa tilanteissa, joissa terapeutinen 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 psyykinen sairaus.

Buprenorfiinin pitkäaikaiskäyttö voi aiheuttaa fyysistä riippuvuutta. Jos vieroitusoireita esiintyy, ne ovat yleensä lieviä, alkavat 2 päivän kuluttua käytön lopettamisesta ja kestävät enintään 2 viikkoa. Vieroitusoireita ovat esim. agitaatio, ahdistuneisuus, hermostuneisuus, unettomuus, hyperkinesia, vapina ja ruuansulatuskanavan oireet.

Umpieritysjärjestelmä

Opioidit saattavat vaikuttaa hypotalamus-aivolisäke-lisämunua isakseliin tai hypotalamus-aivolisäke-sukupuolirauhasakseliin. Mahdollisia muutoksia ovat mm. prolaktiinipitoisuuden suureneminen seerumissa ja kortisoli- ja testosteronipitoisuuksien pieneneminen plasmassa. Nämä hormonaaliset muutokset saattavat aiheuttaa kliinisiä oireita.

Urheilijoiden on huomioitava, että tämä lääke voi aiheuttaa positiivisen tuloksen dopingtesteissä.

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 pienentäminen on harkittava. Opioidit saattavat myös pahentaa olemassa olevaa uniapneaa (ks. kohta 4.8).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Buprenorfiinia ei saa käyttää samanaikaisesti MAO:n estäjien kanssa. Buprenorfiinia ei myöskään saa antaa potilaille, jotka ovat käyttäneet MAO:n estäjiä viimeisten kahden viikon aikana (ks. kohta 4.3).

Muiden lääkeaineiden vaikutus buprenorfiinin farmakokinetiikkaan

Buprenorfiini metaboloituu ensisijaisesti glukuronidoinnalla ja vähäisemmässä määrin (noin 30 %) CYP3A4:n välityksellä.

CYP3A4-estäjien samanaikainen käyttö saattaa johtaa buprenorfiinipitoisuuden nousuun plasmassa ja voi siten voimistaa buprenorfiinin tehoa.

Tutkimuksissa CYP3A4:n estäjä ketokonatsoli ei suurentanut buprenorfiinin keskimääräistä huippupitoisuutta plasmassa (C_{max}) kliinisesti merkittäväällä tavalla, eikä lisännyt kokonaisaltistusta (AUC) buprenorfiinille, kun buprenorfiinia annettiin yhdessä ketokonatsolin kanssa verrattuna tilanteeseen, jossa buprenorfiinia annettiin yksinään.

Buprenorfiinin ja CYP3A4:ää indusoivien aineiden välisiä yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Buprenorfiinin ja entsyymi-induktorien (kuten fenobarbitaalin, karbamatsepiinin, fenytoiinin ja rifampisiinin) samanaikainen käyttö saattaa lisätä puhdistumaa ja voi siten johtaa buprenorfiinin tehon heikkenemiseen.

Jotkin yleisanestesia-aineet (esim. halotaani) ja tietyt muut lääkevalmisteet saattavat heikentää maksan verenkiertoa, mikä puolestaan voi hidastaa buprenorfiinin poistumista maksan kautta.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Buprenorfiinin ja seuraavien aineiden samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta:

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

Buprenorphine ratiopharm -valmistetta on käytettävä varoen, jos sen kanssa käytetään samaan aikaan seuraavia lääkkeitä:

Serotonergiset lääkevalmisteet, kuten 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).

Sedatiiviset lääkkeet kuten bentsodiatsepiinit ja niiden kaltaiset lääkkeet:

Additiivisen keskushermostoa lamaavan vaikutuksen vuoksi opioidien ja sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja niiden kaltaisten lääkkeiden samanaikainen käyttö lisää sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman riskiä. Annostusta ja samanaikaisen hoidon kestoa on rajoitettava (ks. kohta 4.4). Tällaisia aineita ovat muun muassa sedatiivit tai unilääkkeet, yleisanesteetit, muut opioideihin kuuluvat kipulääkkeet, fentiatsiinit, keskushermostoon vaikuttavat antiemeetit, bentsodiatsepiinit ja alkoholi.

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Buprenorfiinin käytöstä raskaana oleville naisille on vain hyvin vähän tai ei lainkaan tietoja. Eläintutkimuksissa on nähty lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Ihmisiin mahdollisesti kohdistuvia riskejä ei tunneta.

Buprenorfiini läpäisee istukan, ja buprenorfiinia ja sen aktiivista metaboliittia norbuprenorfiinia voidaan havaita vastasyntyneen seerumissa, virtsassa ja mekoniumissa kohtuallistuksen jälkeen.

Raskauden loppupuolella suuret buprenorfiiniannokset voivat aiheuttaa hengityslamaa vastasyntyneelle lapselle, vaikka buprenorfiinia olisikin käytetty vain lyhyen aikaa. Buprenorfiinin pitkäaikainen käyttö raskauden viimeisten kolmen kuukauden aikana voi aiheuttaa vieroitusoireita vastasyntyneelle lapselle. Näin ollen Buprenorphine ratiopharm raskaudenaikainen käyttö on vasta-aiheista. Myöskään sellaisten naisten, jotka voivat tulla raskaaksi eivätkä käytä tehokasta ehkäisyä, ei pidä käyttää tätä lääkettä, ellei mahdollinen hyöty ole sikiölle aiheutuvaa mahdollista riskiä suurempi.

Imetys

Buprenorfiini erittyy ihmisen rintamaitoon. Rotilla suoritetut tutkimukset ovat osoittaneet, että buprenorfiini voi estää maidonerityksen. Eläintutkimuksista kertyneet farmakodynaamiset/toksikologiset tiedot ovat osoittaneet buprenorfiinin erittyvän eläinten maitoon (ks. kohta 5.3). Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Buprenorphine ratiopharm -valmistetta on käytettävä varoen imetyksen aikana

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Buprenorfiinilla on huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Silloinkin, kun lääkettä käytetään ohjeiden mukaisesti, buprenorfiini voi vaikuttaa potilaan reaktiokykyyn siinä määrin, että se heikentää hänen kykyään toimia turvallisesti liikenteessä ja käyttää koneita. Tämä koskee etenkin hoidon alkuvaihetta ja tilanteita, joissa buprenorfiinia käytetään yhdessä muiden keskushermostoon vaikuttavien aineiden kanssa (esim. alkoholi, rauhoittavat aineet, sedatiivit ja unilääkkeet). Lääkärin tulee arvioida tilannetta potilaskohtaisesti. Yleisluontoinen rajoitus ei ole tarpeen, jos potilaan annos on vakaa.

Jos lääke hoidon alkuvaiheessa tai annosta suurennettaessa aiheuttaa potilaalle haittavaikutuksia (esim. huimausta, uneliaisuutta, näön hämärtymistä), hän ei saa ajaa autoa eikä käyttää koneita buprenorfiinilaastarin käytön aikana eikä ainakaan 24 tuntiin depotlaastarin poistamisesta iholta.

4.8 Haittavaikutukset

Buprenorfiinin kliinisen hoitokäytön yhteydessä mahdollisesti esiintyvät vakavat haittavaikutukset ovat samankaltaisia kuin muitakin opioidikipulääkkeitä käytettäessä ilmenevät reaktiot. 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:

MedDRA:n elinjärjestelmä- luokka	Hyvin yleiset (≥ 1/10)	Yleiset (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinaiset (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinaiset (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Hyvin harvinaiset (< 1/10 000)	Yleisyys tunte maton (koska saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin)
Immuuni- järjestelmä			Yliherkkyys	Anafylaktiset reaktiot		Anafylaktoidiset reaktiot
Aineenvaihdun- ta ja ravitsemus		Ruokahalut- tomuus		Kuivuminen		
Psyykkiset häiriöt		Sekavuus, masennus, unettomuus, hermostu- neisuus, ahdistuneis- uus	Unihäiriöt, levottomuus, agitaatio, aggressiivisuus, euforinen mieliala, mielialojen heittelehti- minen, hallusinaatiot, painajaiset, heikentynyt libido	Psykoottiset häiriöt	Lääkeriippu- vuus, mielialojen vaihtelut	Depersonalisaatio
Hermosto	Päänsär- ky, hui- maus, uneliaisuus	Vapina	Sedaatio, makuhäiriöt, dysartria, hypestesia, muistihäiriöt, migreeni, pyörtyminen, koordinaatio- häiriöt, keskittymis- vaikeudet, parestesiat	Tasapaino- häiriöt, puheen häiriöt	Tahattomat lihassupistuk- set	Kouristukset, uniapneaoire- yhtymä

Silmät			Kuivat silmät, näön hämärtyminen	Näköhäiriöt, silmäluomien turvotus, mioosi		
Kuulo ja tasapainoelin			Tinnitus, kierto-uhmaus		Korvakipu	
Sydän			Sydämentykytys, takykardia	Angina pectoris		
Verisuonisto			Hypotensio, verenkiertokollapsi, hypertensio, punastumisreaktiot	Vasodilataatio, ortostaattinen hypotensio		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Hengenahdistus	Yskä, vinkuva hengitysääni, hikka	Hengityslama, hengityksen vajaatoiminta, astman paheneminen, hyperventilaatio, nuha		
Ruoansulatuselimistö	Ummetus, pahoinvointi, oksentelu	Vatsakivut, ripuli, dyspepsia, kuiva suu	Ilmavaivat	Dysfagia, ileus		Divertikuliitti
Maksa ja sappi						Sappikivikohtaus
Iho ja ihonalainen kudος	Kutina, punoitus	Ihottuma, hikoilu, eksanteema	Kuiva iho, urtikaria	Kasvojen turvotus	Märkärakkulat, vesikkelot	Kosketusihottuma, kiinnityskohdan ihon värimuutos
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihashaikous	Lihaskivut, lihasspasmit			
Munuaiset ja virtsatiet			Virtsankarkailu, virtsaumpi, virtsaamishäiriöt			
Sukupuolielimet ja rinnat				Erektiohäiriöt, seksuaaliset toimintahäiriöt		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Reaktiot antopaikassa ¹	Väsymys, asteeniset tilat, perifeerinen turvotus	Uupumus, kuume, jäykkyys, turvotus, vieroitusoireet, antopaikan dermatiitti*, rintakivut	Influenssan kaltaiset oireet		Vastasyntyneen lääkevieroitusoireyhtymä
Tutkimukset			Kohonneet ALAT-arvot, painon lasku			
Vammat, myrkytykset ja toime npidekomplikaatiot			Tapaturmaiset vammat, kaatumiset			

* Joissakin tapauksissa on ilmennyt viivästyneitä, paikallisia allergisia reaktioita, joihin on liittynyt merkittäviä tulehdukseen viittaavia merkkejä. Tällaisissa tapauksissa buprenorfiinihoito on lopetettava.

¹ Mukaan lukien laastarin kiinnityskohdan eryteema, turvotus, kutina ja ihottuma.

Buprenorfiinin käytön yhteydessä fyysisen riippuvuuden kehittymisen riski on pieni. Vieroitusoireiden kehittyminen buprenorfiinihoidon lopettamisen jälkeen on epätodennäköistä. Tämä saattaa johtua siitä, että buprenorfiini irtoaa hyvin hitaasti opioidireseptoreista, jolloin buprenorfiinipitoisuudet plasmassa laskevat vähitellen (yleensä 30 tunnin kuluessa viimeisen laastarin irrottamisesta). Pitkäaikaisen buprenorfiinihoidon jälkeen opioidivieroituksen kaltaisten vieroitusoireiden mahdollisuutta ei kuitenkaan voida täysin pois sulkea. Tällaisia oireita ovat esim. 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 ammattilaisia 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

Buprenorfiiniyliannoksen voidaan olettaa aiheuttavan samankaltaisia oireita kuin muiden keskushermostoon vaikuttavien kipulääkkeiden yliannokset. Tällaisia oireita ovat hengityslama (mukaan lukien apnea), sedaatio, uneliaisuus, pahoinvointi, oksentelu, kardiovaskulaarikollapsi ja huomattava mioosi.

Hoito

Depotlaastari(t) on poistettava iholta. Vapaat hengitystiet on varmistettava ja pidettävä avoimina.

Hengitystoimintaa on tuettava ja seurattava tarpeen mukaan, ja potilaan ruumiinlämpötilaa sekä nestetasapainoa ylläpidettävä. Lisähappea, laskimonsisäistä nestehoitoa, vasopressoreita ja muita tukitoimia on käytettävä tarpeen mukaan.

Spesifisellä opioidiantagonistilla, kuten naloksonilla, voidaan kumota buprenorfiinin vaikutuksia, mutta naloksonin kumoava vaikutus voi buprenorfiinin osalta jäädä vähäisemmäksi kuin muiden myyopioidiagonistien kohdalla. Jatkuva laskimonsisäinen naloksonihoito aloitetaan tavanomaisin annoksina, mutta buprenorfiiniyliannostuksissa saatetaan tarvita isoja naloksoniannoksia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Analgeetit; opioidit; oripaviini johdokset

ATC-koodi: N02AE01

Buprenorfiini on osittainen opioidiagonisti, joka vaikuttaa myy-opioidireseptoreihin. Sillä on myös antagonistista vaikutusta kappa-opioidireseptoreihin.

Muut farmakologiset vaikutukset

In vitro -tutkimukset ja eläintutkimukset ovat osoittaneet, että luonnon opioidit, kuten morfiini, vaikuttavat monin eri tavoin immuunijärjestelmän eri osien toimintaan. Ilmiön kliininen merkitys ei ole tiedossa. Ei

myöskään tiedetä, vaikuttaako buprenorfiini, joka on puolisynteettinen opioidi, immuunijärjestelmään samanlaisella tavalla kuin morfiini.

Kuten muidenkin opioidikipulääkkeiden käyttöön, myös buprenorfiinin käyttöön liittyy mahdollinen hengityslaman riski. Tiedot viittaavat kuitenkin siihen, että buprenorfiini olisi hengitystä lamaavan vaikutuksensa suhteen osittainen agonisti, ja että kattovaikutus saavutetaan, kun laskimoon annettu annos ylittää 2 mikrog/kg:n. Hengityslamaa vaikuttaa ilmenevän harvoin käytettäessä ihon läpi annettavan valmisteen hoitoannoksia (enintään 40 mikrog/h).

Valmisteen tehoa on osoitettu seitsemässä faasin III -päättökokeessa. Tutkimukset kestivät 12 viikkoon saakka, ja niihin otettiin potilaita, joilla oli erilaisia ei-maligneja kiputiloja. Tutkimuspotilaiden joukossa oli henkilöitä, joilla oli keskivaikeita ja vaikeita nivelrikko- ja selkäkipuja. Buprenorfiinilla todettiin kliinisesti merkittävä (n. 3 pistettä BS-11-mittarilla) ja merkitsevästi tehokkaampi kivunlievitys kuin lumelääkkeellä.

Ei-malignista kivusta kärsivillä potilailla on myös suoritettu pitkäaikainen avoin jatkokokeus (n = 384). Pitkäaikaishoidossa kipu pysyi hallinnassa 6 kk:n ajan 63 %:lla potilaista; 12 kk:n ajan 39 %:lla potilaista; 18 kk:n ajan 13 %:lla potilaista ja 21 kk:n ajan 6 %:lla potilaista. Tilanne pysyi stabiilina 5 mg:n annoksella noin 17 %:lla potilaista, 10 mg:n annoksella noin 35 %:lla potilaista ja 20 mg:n annoksella noin 48 %:lla potilaista.

5.2 Farmakokineetiikka

Buprenorfiinilla on todettu näyttöä enterohepaattisesta kierrosta.

Tiineillä ja ei-tiineillä rotilla suoritettut tutkimukset ovat osoittaneet buprenorfiinin läpäisevän veriaivoesteen ja istukan. Buprenorfiinipitoisuudet aivoissa (aivoissa buprenorfiini esiintyi ainoastaan muuttumattomana buprenorfiinina) nousivat parenteraalisen annon jälkeen 2–3 kertaa suuremmiksi kuin peroraalisen annon jälkeen. Lihakseen tai suun kautta annettu buprenorfiini näyttäisi kumuloituvan sikiön ruoansulatuskanavan luumeniin. Tämä johtuu oletettavasti lääkkeen eliminoitumisesta sapen kautta, sillä enterohepaattinen kierto ei sikiöillä ole vielä täysin kehittynyt.

Jokaisesta depotlaastarista vapautuu buprenorfiinia tasaiseen tahtiin enintään seitsemän päivän ajan. Vakaan tilan pitoisuudet saavutetaan jo ensimmäisen depotlaastarin käyttöjakson aikana. Kun buprenorfiinia sisältävä laastari irrotetaan, buprenorfiinipitoisuudet elimistössä lähtevät pieneneään. 12 tunnin (vaihteluväli: 10 - 24 tuntia) kuluessa pitoisuus laskee noin 50 %.

Imeytyminen

Kun depotlaastari on kiinnitetty ihoon, buprenorfiinia lähtee diffundoitumaan laastarista ihon läpi. Kliinisissä farmakologisissa tutkimuksissa mediaaniaika, joka kului ennen kuin 10 mikrog/tunti -depotlaastareista oli vapautunut mitattavissa olevia buprenorfiinipitoisuuksia (25 pikog/ml) elimistöön, oli noin 17 tuntia. Depotlaastareihin 7 päivän käytön jälkeen jääneiden buprenorfiinjäänteiden analyysi osoitti, että laastarista imeytyy noin 15 % sen alkuperäisestä kokonaisannoksesta. Hyötyosuustutkimus, jossa laastareita verrattiin laskimonsisäiseen antoon, vahvisti, että tämä lääkemäärä imeytyy systeemisesti elimistöön. Buprenorfiinipitoisuudet pysyvät melko tasaisina laastarin 7 päivää kestävästä käytön ajan.

Kiinnityskohta

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

Kun eräissä tutkimuksissa terveiden vapaaehtoisten koehenkilöiden iholle kiinnitettiin buprenorfiinilaastarit toistuvasti samaan kohtaan, henkilöiden altistus lääkeaineelle lähes kaksinkertaistui, kun kiinnityskohta

jätettiin lepäämään 14 päiväksi kiinnityskertojen välissä. Näin ollen kiinnityskohtien vaihtelevuus on suositeltavaa, eikä samalle ihoalueelle saa kiinnittää uutta depotlaastaria ennen kuin 3–4 viikon kuluttua edellisestä kerrasta.

Terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä lämpötyynyn asettamisen suoraan depotlaastarin päälle todettiin tilapäisesti suurentavan buprenorfiinipitoisuutta veressä 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 koehenkilöille annettiin buprenorfiinia laskimoon, vakaan tilan jakautumistilavuuden todettiin olevan 430 l. Tämä puolestaan kuvastaa suurta jakautumistilavuutta ja hyvin lipofiilistä vaikuttavaa ainetta.

Laskimoon annettu buprenorfiini ja sen metaboliitit erittyvät sappeen ja jakautuvat usean minuutin aikana likvoriin. Likvorin buprenorfiinipitoisuus vaikuttaa olevan noin 15–25 % lääkkeen senhetkisestä pitoisuudesta plasmassa.

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 munuaisten kautta. CYP3A4- ja UGT1A1/1A3-entsyymien kautta tapahtuva maksametabolia johtaa kahden päämetaboliitin (norbuprenorfiinin ja buprenorfiini-3-O-glukuronidin) muodostumiseen. Norbuprenorfiini glukuronidoidaan ennen eliminoitumistaan. Buprenorfiinia erittyy myös ulosteisiin. Leikkauspotilailla suoritetussa tutkimuksessa buprenorfiinin kokonaiseliminaation todettiin olevan noin 55 l/tunti.

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 lääkettä annetaan 20 mikrog/tunti -vahvuudella depotlaastarin käytöllä saavutettavina pitoisuuksina. Lääkkeen vaikutusta CYP2C8-, CYP2C9- ja CYP2C19-välitteiseen metaboliaan ei ole tutkittu.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Systeminen toksisuus ja ihotoksisuus

Rotilla, kaneilla, marsuilla, koirilla ja minisioilla suoritetuissa kerta-annos- ja toistuvaisannostutkimuksissa buprenorfiinilla todettiin erittäin pienet tai ei lainkaan systeemisiä haittavaikutuksia. Ihoärsytystä sen sijaan havaittiin kaikilla tutkituilla eläinlajeilla. Saatavana olevat toksikologiset tiedot eivät viittaa depotlaastareiden apuaineiden omaavan merkittävää potentiaalia.

Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

Buprenorfiinia saaneilla rotilla ei havaittu hedelmällisyyteen eikä tavallisiin lisääntymistoimintoihin kohdistuvia vaikutuksia.

Rotilla ja kaneilla suoritetuissa alkion ja sikiön kehitystoksisuutta koskevissa tutkimuksissa ei havaittu alkio- tai sikiötoksisia vaikutuksia. Pre- ja postnataalista kehitystoksisuutta selvittävässä tutkimuksessa

buprenorfiinia saaneilla rotilla havaittiin poikaskuolleisuutta ja tavanomaista pienempää poikasten painoa sekä samanaikaista emon ruoankulutuksen vähenemistä ja kliinisiä oireita.

Genotoksisuus

Tavanomaisten genotoksisuustestien tulokset viittaavat siihen, ettei buprenorfiini olisi genotoksinen.

Karsinogeenisuus

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Liimakerros (joka sisältää buprenorfiinia)

Povidoni K90,
levuliinihappo,
oleyylioleaatti,
poly[akryylihappo-ko-butyyliakrylaatti-ko-(2-etyyliheksyyli)akrylaatti-ko-vinyyliasetaatti] (5:15:75:5)

Liimakerros (ilman buprenorfiinia)

Poly[2-etyyliheksyyli)akrylaatti-ko-glysidyyli)metakrylaatti-ko-(2-hydroksietyyli)akrylaatti-ko-vinyyliasetaatti] (68:0,15:5:27)

Erotuskalvo buprenorfiinia sisältävän ja sisältämättömän liimakerroksen välissä:

Polyetyleenitereftalaattikalvo

Taustakalvo

Polyesteri

Depotlaastarin suojakalvo (suojaa buprenorfiinia sisältävän liimakerroksen)

Polyetyleenitereftalaattikalvo, silikonoitu

Sininen painomuste.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

Buprenorphine ratiopharm 5 mikrog/tunti ja 10 mikrog/tunti depotlaastarit: 21 kk.
Buprenorphine ratiopharm 20 mikrog/tunti depotlaastarit: 36 kk.

6.4 Säilytys

Buprenorphine ratiopharm 5 mikrog/tunti ja 10 mikrog/tunti depotlaastarit:
Säilytä alle 25 °C.

Buprenorphine ratiopharm 20 mikrog/tunti depotlaastari:
Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Jokainen lapsiturvallinen depotlaastari on valmistettu komposiittikalvosta, joka muodostuu paperista/PET:stä/PE:stä/alumiinista/polyetyleenin ja polyakryylihapon kopolymeeristä. Jokainen suojaussi sisältää yhden depotlaastarin.

Pakkauskoost

1, 2, 3, 4, 5, 8, 10 tai 12 yksittäin pakattua depotlaastaria.

Kaikkia pakkauskoostia ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsitteilyohjeet

Käytetyt depotlaastarit on taitettava kahtia, liimapinnat vastakkain ja laastari hävitettävä turvallisella tavalla.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

5 mg: 33548
10 mg: 33549
20 mg: 33550

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 7.11.2016
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: X.X.202X

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

11.2.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Buprenorphine ratiopharm 5 mikrogram/timme depotplåster

Varje depotplåster innehåller 5 mg buprenorfin på en yta av 6,25 cm² som frisätter nominellt 5 mikrogram buprenorfin per timme under en period av 7 dagar.

Buprenorphine ratiopharm 10 mikrogram/timme depotplåster

Varje depotplåster innehåller 10 mg buprenorfin på en yta av 12,5 cm² som frisätter nominellt 10 mikrogram buprenorfin per timme under en period av 7 dagar.

Buprenorphine ratiopharm 20 mikrogram/timme depotplåster

Varje depotplåster innehåller 20 mg buprenorfin på en yta av 25 cm² som frisätter nominellt 20 mikrogram buprenorfin per timme under en period av 7 dagar.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Depotplåster

Buprenorphine ratiopharm 5 mikrogram/timme depotplåster

Rektangulärt, beige färgat plåster med rundade hörn och märkt med "Buprenorphin" och "5 µg/h" i blå färg.

Buprenorphine ratiopharm 10 mikrogram/timme depotplåster

Rektangulärt, beige färgat plåster med rundade hörn och märkt med "Buprenorphin" och "10 µg/h" i blå färg.

Buprenorphine ratiopharm 20 mikrogram/timme depotplåster

Rektangulärt, beige färgat plåster med rundade hörn och märkt med "Buprenorphin" 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 ratiopharm är inte lämpligt för behandling av akuta smärttillstånd.
Buprenorphine ratiopharm är avsett för vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Patienter från 18 år och uppåt

Den lägsta Buprenorphine ratiopharm -dosen (Buprenorphine ratiopharm 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.

Titrering

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

Dosen av Buprenorphine ratiopharm 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 bör 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 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 ratiopharm -depotplåstret skall bytas ut till ett nytt var sjunde dag.

Övergång från opioider

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

Behandlingstid

Buprenorphine ratiopharm bör under inga omständigheter administreras längre än vad som är absolut nödvändigt. Om långvarig smärtbehandling med Buprenorphine ratiopharm 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.

Avslutning av behandlingen

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 ratiopharm 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).

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering av Buprenorphine ratiopharm krävs för äldre patienter.

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

Det finns inget behov av dosjustering av Buprenorphine ratiopharm hos patienter med lätt till måttligt 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 ratiopharm.

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

Pediatrik population

Säkerheten och effekten av Buprenorphine ratiopharm till barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Buprenorphine ratiopharm är avsett för transdermal användning.

Plåstret får inte delas eller klippas i bitar.

Plåstret bör inte användas om skyddspåsen inte är intakt.

Applicering av plåstret

Buprenorphine ratiopharm 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 ratiopharm 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 ratiopharm skall appliceras omedelbart efter uttagning från den förslutna påsen. När skyddsfilmen 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.

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 dyligt, 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 opioida biverkningar.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

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

Buprenorfin kan sänka kramptröskeln hos patienter med anamnes på krampanfall.

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 bensodiazepiner. Ytterligare dödsfall på grund av överdos har rapporterats då etanol och bensodiazepiner har använts i kombination med buprenorfin. Försiktighet bör iaktas vid ordination av Buprenorphine ratiopharm till patienter som man vet eller misstänker har problem med missbruk av droger eller alkohol, eller har/misstänks ha någon allvarlig psykisk sjukdom.

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 ratiopharm försiktigt titrerad eftersom en reducerad dos kan vara tillräcklig för dessa patienter.

Buprenorfin är en partiell μ -opioidagonist.

Buprenorfin åstadkommer morfinlika effekter i kroppen, inklusive känslor av eufori och fysiskt beroende. Omfattningen av dessa effekter är dock mindre än vid motsvarande doser av fulla μ -opioidagonister. Administrering av buprenorfin till personer som är fysiskt beroende av fullständiga μ -opioidagonister kan utlösa abstinenssyndrom, beroende på nivån av fysiskt beroende samt tidpunkt för dosering och dos av buprenorfin.

Serotonergt syndrom

Samtidig administrering av Buprenorphine ratiopharm och andra serotonerga läkemedel såsom 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 symtomens svårighetsgrad.

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

Samtidig användning av Buprenorphine ratiopharm 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 ratiopharm 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).

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 utsättningsymtom (abstinenssyndrom) inträffar är de i allmänhet lindriga, börjar efter två dagar och kan pågå i upp till två veckor. Abstinenssymtomen innefattar agitation, ångest, nervositet, sömnlöshet, hyperkinesi, tremor och gastrointestinala störningar.

Endokrina systemet

Opioider kan påverka hypotalamus-hypofys-binjure- eller hypotalamus-hypofys-gonadaxlarna. Några förändringar som kan ses inkluderar en ökning av serumprolaktin och minskningar av plasmakortisol och testosteron. Kliniska symtom kan uppkomma av dessa hormonella förändringar.

Idrottare bör observera att detta läkemedel kan ge upphov till positiva resultat på dopingtest.

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 opioiddosen hos patienter med CSA. Opioider kan förvärra existerande CSA (se avsnitt 4.8).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Buprenorfin 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 maximal plasmakoncentration (C_{max}) eller total (AUC) buprenorfinexponering efter behandling med buprenorfin tillsammans med ketokonazol jämfört med behandling med enbart buprenorfin.

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 anestesimedel (t.ex. halotan) och andra läkemedel, kan leda till minskad hepatisk utsöndring av buprenorfin.

Farmakodynamiska interaktioner

Buprenorfin skall användas med försiktighet tillsammans med:

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.

Buprenorphine ratiopharm ska användas med försiktighet när det ges tillsammans med:

Serotonerga läkemedel såsom 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).

Sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel:

Samtidig användning av opioider med sedativa läkemedel, såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel, ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och död på grund av den additiva CNS-depressiva effekten. Dosering och duration av samtidig användning ska begränsas (se avsnitt 4.4). Sådana läkemedel inkluderar sedativa eller hypnotika, narkosmedel, andra opioidanalgetika, fentiaziner, centralt verkande antiemetika, bensodiazepiner och alkohol.

Vid typiska analgetiska doser har buprenorfin beskrivits fungera som en ren my-receptoragonist. I kliniska studier av buprenorfin, där patienter som fick rena my-agonistopioider (upp till 90 mg morfin oralt eller morfinekvivalenter 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 behandling av gravida kvinnor med buprenorfin. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människor är okänd.

Buprenorfin passerar placentan och buprenorfin och den aktiva metaboliten norbuprenorfin kan detekteras i serum, urin och mekonium hos nyfödda efter exponering i livmodern.

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, såvida inte den potentiella nyttan motiverar den potentiella risken för fostret.

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

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). En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas, och Buprenorphine ratiopharm ska därför användas med försiktighet under amning.

Fertilitet

Inga humandata om effekten av buprenorfin på fertilitet finns tillgängliga. I en fertilitets- och tidig embryonal utvecklingsstudie sågs 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 betydande 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 använda 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 biverkningar som kan associeras med behandling med buprenorfin i klinisk användning påminner om de reaktioner som observerats för andra opioidanalgetika, bland annat andningsdepression (särskilt vid samtidig användning av andra CNS-hämmande medel) och hypotoni (se avsnitt 4.4).

Följande biverkningar har uppträtt:

System organklass MedDRA	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$, < 1/10)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, < 1/100)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, < 1/1\ 000)	Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Immun- systemet			Över- känslighet	Anafylaktis- ka reaktioner		Anafylak- toida reaktioner
Metabolism och nutrition		Aptitlöshet		Dehydrering		
Psykiska störningar		Förvirring Depression Sömlöshet Nervositet Ångest	Sömn- störningar Rastlöshet Agitation Aggression Euforiskt stämnings- läge Affekt- labilitet Hallucinati- oner Mardrömmar Minskad libido	Psykotiska störningar	Beroende Humör- svängningar	Deperso- nalisering
Centrala och perifera nerv- systemet	Huvudvärk Yrsel Sömnighet	Tremor	Sedering Dysgeusi Dysartri Hypoestesi Minnes- nedsättning Migrän Synkope Onormal koordination Nedsatt koncentra- tionsförmåga Parestesi	Balans- rubbnings- störningar Talstörningar	Ofrivilliga muskel- samman- dragningar	Konvulsio- ner Sömnapné- syndrom
Ögon			Ögontorrhet Dimsyn	Synrubbing Ögonlocks- ödem Mios		
Öron och balansorgan			Tinnitus Vertigo		Öronsmärta	
Hjärtat			Palpitationer Takykardi	Angina pectoris		
Blodkärl			Hypotoni	Vaso- dilatation		

System organklass MedDRA	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Mycket sällsynta (< 1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
			Cirkulations- kollaps Hypertoni Hudrodnad	Ortostatisk hypotoni		
Andnings- vägar, bröstorg och mediastinu m		Dyspné	Hosta Pipande andning Hicka	Andnings- depression Andnings- svikt Förvärrad astma Hyper- ventilering Rinit		
Magtarm- kanalen	Förstopp- ning 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	Kontakderma tit Missfäring av applikationsst ället
Muskulo- skeletala systemet och bindväv		Muskel- svaghet	Myalgi Muskel- spasmer			
Njurar och urinvägar			Urin- inkontinens Urinretention Miktions- störningar			
Reproduk- tionsorgan och bröstkörtel				Erekttil dysfunktion Sexuell dysfunktion		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administre- ringsstället	Klåda vid applika- tionsom- rådet ¹	Trötthet Asteni Perifierat ödem	Uttröttning Pyrexia Stelhet Ödem Abstinens- symptom Utslag vid applikations- området*	Influensa- liknande sjukdom		Neonatalt abstinens- syndrom

System organklass MedDRA	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Mycket sällsynta (< 1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
			Bröstsmärta			
Under- sökningar			Ökning av alaninamino- transferas Vikt- minskning			
Skador och förgiftninga r och behandlings- komplika- tioner			Olycksfall, fallsador			

* 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.

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 agitation, 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:

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 Fimea.

Webbplats: www.fimea.fi.

4.9 Överdoser

Symtom

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

Behandling

Ta bort eventuella plåster från patientens hud. Upprätta och upprätthåll öppna luftvägar, understöd och 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 -opioidagonister. 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.

Andra farmakologiska effekter

In vitro- och djurstudier tyder på olika effekter av naturliga opioider, såsom morfin, på komponenter av immunsystemet; men den kliniska betydelsen av dessa fynd är okänd. Huruvida buprenorfin, en semisyntetisk opioid, har immunologiska effekter liknande dem hos morfin är okänt.

Liksom andra opioidanalgetika innebär buprenorfin en potentiell risk för andningsdepression. Evidens tyder dock på att buprenorfin är en partiell agonist med avseende på dess andningsdepressiva aktivitet, och en takeffekt har rapporterats efter intervenösa doser på mer än 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Andningsdepression verkar vara sällsynt vid terapeutiska doser av transdermal beredning (upp till 40 $\mu\text{g}/\text{timme}$).

Effekten har visats i sju pivotala fas-3-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 plåstret med buprenorfin minskar buprenorfinkoncentrationen med en genomsnittlig elimineringshalveringstid på 12 timmar (10-24 timmar).

Absorption

Efter applikation av buprenorfinplåstret diffunderar buprenorfin genom huden. I kliniska farmakologiska studier uppgick mediantiden för att ett plåster på 10 mikrogram/timme skulle tillföra detekterbara buprenorfinkoncentrationer (25 pikogram/ml) till cirka 17 timmar. Analys av residualbuprenorfin i plåstren 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 användningen av ett plåster.

Applikationsplats

En studie av friska försökspersoner visade att den farmakokinetiska profilen för buprenorfin som tillfördes via buprenorfinplåster 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 buprenorfinplåster 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 ett 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 filter, 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 elimineras buprenorfin via hepatisk metabolism i gallan. De vattenlösliga metaboliterna elimineras renalt. Den hepatiska metabolismen, via CYP3A4 och UGT1A1/1A3 enzymerna, leder till två huvudmetaboliter, norbuprenorfin respektive buprenorfin 3-O-glukuronid. Norbuprenorfin glukuronideras före eliminering. Buprenorfin elimineras 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 embryo- och fosterutveckling hos råttor och kaniner som använde buprenorfin kunde man inte observera någon embryo- eller fostertoxicitet. I en toxikologisk studie på råttor med buprenorfin före och efter födsel hade ungarna en dödlighet, minskad kroppsvikt och samtidigt hade mamman en mindre matkonsumtion och kliniska tecken.

Gentoxicitet

En standarduppsättning gentoxicitetstester 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

oleyleat

poly[Akrylsyra-butylakrylat-2-(etylhexyl)akrylat-vinylacetat] (5:15:75:5)

Häftskikt (utan buprenorfin):

Poly[(2-etylhexyl)akrylat-glycidylmetakrylat-(2-hydroxyetyl)akrylat-vinylacetat] (68:0,15:5:27)

Separerande film mellan häftskikten med och utan buprenorfin:

Poly(etylentereftalat)-film

Baksidesskikt:

Polyester

Skyddsfilm (skyddar häftskiktet innehållande buprenorfin):

Poly(etylentereftalat), silikoniserad

Blått tryckbläck.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Buprenorphine ratiopharm 5 mikrogram/timme och Buprenorphine ratiopharm 10 mikrogram/timme: 21 månader

Buprenorphine ratiopharm 20 mikrogram/timme: 36 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Buprenorphine ratiopharm 5 mikrogram/timme och Buprenorphine ratiopharm 10 mikrogram/timme:
Förvaras vid högst 25 °C.

Buprenorphine ratiopharm 20 mikrogram/timme:
Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Varje barnsäkra påse är framställd av ett flerskiktmaterial bestående av papper/PET/PE/Aluminium/poly(akrylsyra-co-etylen). En påse innehåller ett depotplåster.

Förpackningsstorlekar

1, 2, 3, 4, 5, 8, 10 eller 12 individuellt förpackade 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 slängas på ett säkert sätt.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

5 mg: 33548
10 mg: 33549
20 mg: 33550

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 7.11.2016

Datum för den senaste förnyelsen: X.X.202X

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

11.2.2022