

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 analgeettiset 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 lopettaminen

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 varoitimet

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 kouristuskykyä 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 merkittävää 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 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 opioidiagonistikipuläläkkeillä. 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.

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.

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 glukuronidoitumalla 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, karbamatsopiinin, 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:

Muut keskushermoston toimintaa lamaavat aineet: muut opioidijohdokset (esim. morfiinia, dekstropropoksifeeniä, kodeiinia, deksametorfaania 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 tai niiden kaltaisten lääkkeiden kanssa suurentaa sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman riskiä, koska näillä lääkkeillä on additiivinen keskushermostoa lamaava vaikutus. Annostusta ja samanaikaisen hoidon kestoa on rajoitettava (ks. kohta 4.4).

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 buprenorfiini-hoitoon, 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 ravitseminen		ruokahaluttomuus		nestehukka		
Psykkiset häiriöt		sekavuus, masentuneisuus, unettomuus, hermostuneisuus, ahdistus	unihäiriöt, levottomuus, agitaatio, euforinen mieliala, mielialan horjuvuus, hallusinaatiot, painajaiset, sukupuoli-vietin heikkeneminen	psykoottinen häiriö	lääkeriippuvuus, mielialan vaihtelut	depersonalisaatio
Hermosto	päänsärky, huimaus, uneliaisuus	vapina	sedaatio, makuksen muuttuminen, dysartria, hypestesia, muistin heikkeneminen,	tasapainohäiriöt, puheen häiriöt	tahattomat lihassupistukset	kouristukset

			migreeni, pyörtäminen, epänormaali koordinaatio, keskittymis- vaikeudet, parestesia			
Silmät			kuivat silmät, näön hämärtäminen	näköhäiriöt, silmluomien turvotus, mioosi		
Kuulo ja tasapainoelin			tinnitus, kiertohui- maus		korvakipu	
Sydän			sydämen tykytys, takykardia	angina pectoris		
Verisuonisto			hypotensio, verenkierto- kollapsi, hypertensio, kasvojen punoitus	vasodilaatio, ortostaattinen hypotensio		
Hengitys- elimet, rintakehä ja välikarsina		hengen- ahdistus	yskä, hengityksen vinkuminen, hikka	hengitys- lama, hengitys- vajaus, astman pahenemi- nen, hyper- ventilaatio, riniitti		
Ruoansulatus elimistö	ummetus, pahoinvointi, oksentelu	vatsakipu, ripuli, dyspepsia, suun kuivuminen	ilmavaivat	dysfagia, ileus		divertikuliitti
Maksa ja sappi						sappikivi- kohtaus
Iho ja ihonalainen kudos	kutina, punoitus	ihottuma, hikoilu, eksanteema	ihon kuivuminen, urtikaria, kosketus- ihottuma	kasvojen turvotus	märkä- rakkulat, vesikkelit	
Luusto, lihakset ja sidekudos		lihasjeikkous	myalgia, lihasspasmit			
Munuaiset ja virtsatiet			virtsaumpi, virtsaamis- häiriöt			
Sukupuoli- elimet ja rinnat				erektiohäiriö, sukupuoli- toimintojen häiriöt		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	kiinnitys- kohdan reaktiot ¹	väsymys, asteniatilat, perifeerinen ödeema	uupumus, kuume, jäykkyys, ödeema, vieroitus- oireet, kiinnitys- kohdan	influenssan kaltaiset oireet		

			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.

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 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

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 tukihaittoja tulee käyttää tarpeen mukaan.

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Analgeetit, opioidit, oripaviini johdokset; ATC-koodi: N02AE01

Buprenorfiini on osittainen opioididiagonisti, 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 vakaintuivat 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 luumeniin. 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 kestävästä 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. Leikkauspotilaille 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 häiritsevyyksiä. 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 alkiosikiökehitystoksisuus tutkimuksissa 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-butyyliakrylaatti-(2-etyyliheksyyli)akrylaatti-vinyyliaasetatikopolymeeri (5:15:75:5)

Liimamatriksi (ei sisällä buprenorfiinia):

poly[2-etyyliheksyyli]akrylaatti-ko-glysidyylietakrylaatti-ko-(2-hydroksietyyli)akrylaatti-ko-vinyyliaasetati] (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] & [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 pakkauskokoot

Jokainen lapsiturvallinen depotlaastari on valmistettu komposiittikalvosta (paperi/PET/PE/Alumiini/akryylihapon ja eteenin kopolymeeri (Surlyn)). Jokainen suojapussi 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:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

14.11.2018