

VALMISTEYHTEEN VETO

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

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 ratiopharm -hoidon käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos sitä ylipäänsä päätetään käyttää.

CYP3A4:n estäjähoitoa saavat potilaat

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.

Pediatriset potilaat

Buprenorphine ratiopharm -hoidon 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 olkaparren 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.

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 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 kouristuskynnystä 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.

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 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.

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.

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

Potilaat, joilla on kuume tai jotka altistuvat ulkoisille lämmönlähteille

Potilaita on ohjeistettava välttämään ihoon kiinnittyneen depotlaastarin altistamista ulkoisille lämmönlähteille, kuten lämpölaastareille, 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 opioidireaktioiden riskiin.

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 glukuronidoitumalla 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). 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 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).

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.

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 ratiopharmin raskaudenaikainen käyttö on vasta-aiheista. Myöskään sellaisten naisten, jotka voivat tulla raskaaksi eivätkä käytä tehokasta ehkäisyä, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Imetys

Buprenorfiini erittyy ihmisen rintamaitoon. Rotilla suoritettut tutkimukset ovat osoittaneet, että buprenorfiini voi estää maidonerityksen. Eläintutkimuksista kertyneet farmakodynaamiset/toksikologiset tiedot ovat osoittaneet buprenorfiinin erittyvän eläinten maitoon (ks. kohta 5.3). Näin ollen Buprenorphine ratiopharmia ei pidä käyttää imetyksen yhteydessä.

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). Lääkäriin 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:

| <i>MedDRA:n elinjärjestelmäluokka</i> | <i>Hyvin yleiset (≥ 1/10)</i> | <i>Yleiset (≥ 1/100, < 1/10)</i> | <i>Melko harvinaiset (≥ 1/1 000, < 1/100)</i> | <i>Harvinaiset (≥ 1/10 000, < 1/1 000)</i> | <i>Hyvin harvinaiset (< 1/10 000)</i> | <i>Yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin)</i> |
|---------------------------------------|---------------------------------|---|---|---|--|---|
| <i>Immuunijärjestelmä</i> | | | Yliherkkyys | Anafylaktiset reaktiot | | Anafylaktoidiset reaktiot |
| <i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i> | | Ruokahaluttomuus | | Kuivuminen | | |
| <i>Psyykkiset häiriöt</i> | | Sekavuus, masennus, unettomuus, hermostuneisuus, ahdistuneisuus | Unihäiriöt, levottomuus, agitaatio, euforinen mieliala, mielialojen heittelehtiminen, hallusinaatiot, painajaiset, heikentynyt libido | Psykoottiset häiriöt | Lääkeriippuvuus, mielialojen vaihtelut | Depersonalisaatio |
| <i>Hermosto</i> | Päänsärky, huijaus, uneliaisuus | Vapina | Sedaatio, makuhäiriöt, dysartria, hypestesia, | Tasapainohäiriöt, puheen häiriöt | Tahattomat lihassupistukset | Kouristukset |

| | | | | | | |
|--|---|--|---|---|--------------------------------|------------------|
| | | | muistihäiriöt, migreeni, pyörtyminen, koordinaatio- häiriöt, keskittymis- vaikeudet, parestesiat | | | |
| <i>Silmät</i> | | | Kuivat silmät, näön hämärty- minen | Näköhäiriöt, silmäluomien turvotus, mioosi | | |
| <i>Kuulo ja tasapainoelin</i> | | | Tinnitus, kierto- huimaus | | Korvakipu | |
| <i>Sydän</i> | | | Sydämentyky- tys, takykardia | Angina pectoris | | |
| <i>Verisuonisto</i> | | | Hypotensio, verenkierto- kollapsi, hypertensio, punastumis- reaktiot | Vasodilataa- tio, ortostaat- tinen hypotensio | | |
| <i>Hengityselimet, rintakehä ja välirikarsina</i> | | Hengenah- distus | Yskä, vinkuva hengitysääni, hikka | Hengityslama, hengityksen vajaatoiminta, astman paheneminen, hyperventilaa- tio, nuha | | |
| <i>Ruoansulatus- elimistö</i> | Ummetus, pahoin- vointi, oksentelu | Vatsakivut, ripuli, dyspepsia, kuiva suu | Ilmavaivat | Dysfagia, ileus | | Divertikuliitti |
| <i>Maksa ja sappi</i> | | | | | | Sappikivikohtaus |
| <i>Iho ja ihonalainen kudos</i> | Kutina, punoitus | Ihottuma, hikoilu, eksanteema | Kuiva iho, urtikaria, kosketusihot- tuma | Kasvojen turvotus | Märkärakku- lat, vesikellot | |
| <i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i> | | Lihashyppä- kous | Lihaskivut, lihasspasmit | | | |
| <i>Munuaiset ja virtsatiet</i> | | | Virtsauampi, virtsaamis- häiriöt | | | |
| <i>Sukupuolielimet ja rinnat</i> | | | | Erektiohäiriöt, seksuaaliset toimintahäiriöt | | |
| <i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i> | Reaktiot antopaikassa ¹ | Väsymys, asteeniset tilat, perifeerinen turvotus | Uupumus, kuume, jäykkyys, turvotus, vieroitusoireet, antopaikan dermatiitti*, rintakivut | Influenssan kaltaiset oireet | | |

| | | | | | | |
|---|--|--|--|--|--|--|
| <i>Tutkimukset</i> | | | Kohonneet ALAT-arvot, painon lasku | | | |
| <i>Vammat, myrkytykset ja toimenpide- komplikaatiot</i> | | | 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-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta 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 mm. hengityslama, 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 myyopioidiantagonistien kohdalla. Jatkuva laskimonsisäinen naloksonihoito aloitetaan tavanomaisin annoksin, 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.

Valmisteen tehoa on osoitettu seitsemässä faasin III -päättökokeissa. Tutkimukset kestivät 12 viikkoon saakka, ja niihin otettiin potilaita, joilla oli erilaisia ei-maligneja kiputiloja. Tutkimuspotilaiden joukossa oli mm. 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 Farmakokinetiikka

Buprenorfiinilla on todettu näyttöä enterohepaattisesta kierrosta.

Tiineillä ja ei-tiineillä rotilla suoritettujen tutkimusten on 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 näyttää kumuloituvan sikiön ruoansulatuskanavan lumeniin. Tämä johtuu oletettavasti lääkkeen eliminoitumisesta sapen kautta, sillä enterohepaattinen kierto ei sikiöllä 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 pienemään. 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 (keskiakseliariviin 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 muutamassa minuutissa 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 glukuronoiduu 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 lääkaineiden 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 - vahvuisella 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 herkistävää 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-vinyliasettaatti] (5:15:75:5)

Liimakerros (ilman buprenorfiinia)

Poly[2-etyyliheksyyli)akrylaatti-ko-glysidyyli)metakrylaatti-ko-(2-hydroksietyyli)akrylaatti-ko-vinyliasettaatti] (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: 30 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 pakkauskoot

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

Pakkauskoot

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

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

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.12.2018