

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Buprenorphine/Naloxone Mylan 2 mg/0,5 mg resoribletti

Buprenorphine/Naloxone Mylan 8 mg/2 mg resoribletti

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Buprenorphine/Naloxone Mylan 2 mg/0,5 mg resoribletti

Yksi resoribletti sisältää 2 mg buprenorfiinia (hydrokloridina) ja 0,5 mg naloksonia (hydroklorididihydraattina).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi resoribletti sisältää 39,90 mg laktoosia.

Yksi resoribletti sisältää 0,18 mg natriumia.

Buprenorphine/Naloxone Mylan 8 mg/2 mg resoribletti

Yksi resoribletti sisältää 8 mg buprenorfiinia (hydrokloridina) ja 2 mg naloksonia (hydroklorididihydraattina).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi resoribletti sisältää 159,60 mg laktoosia.

Yksi resoribletti sisältää 0,72 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Resoribletti

Buprenorphine/Naloxone Mylan 2 mg/0,5 mg resoribletti

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, jonka toisella puolella on jakouurre ja jonka halkaisija on noin 6,5 mm.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

Buprenorphine/Naloxone Mylan 8 mg/2 mg resoribletti

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, jonka toisella puolella on jakouurre ja jonka halkaisija on noin 11,5 mm.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Opioidiriippuvuuden hoito lääketieteellisen, sosiaalisen ja psykologisen hoidon osana.

Naloksonikomponentin tarkoitus on estää valmisteeseen suonensisäistä väärinkäyttöä.

Hoito on tarkoitettu aikuisille ja yli 15-vuotiaille nuorille, jotka tahtovat irrottautua riippuvuudestaan.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon tulee tapahtua opiaattiriippuvuuden hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

### *Ennen induktiohoitoa huomioon otettavat varotoimet*

Ennen hoidon aloittamista on tarkasteltava opioidiriippuvuuden tyyppiä (ts. pitkä- vai lyhytvaikutteinen opioidi), aikaa, joka on kulunut viimeisestä opioidin käyttökerrasta, ja minkä asteista opioidiriippuvuus on. Jotta vältettäisiin vieroitusoireiden provosoituminen, induktiohoito tulisi aloittaa buprenorfiinilla/naloksonilla tai pelkällä buprenorfiinilla vasta silloin, kun näkyviä vieroitusoireita on selvästi objektiivisesti havaittavissa (osoitettu esimerkiksi validoidulla kliinisellä opioidivieroitusoireiden asteikolla (Clinical Opioid Withdrawal Scale; COWS), jolla saatu pistemäärä viittaa lievista kohtalaisiin vieroitusoireisiin).

- Heroiini-riippuvaisilla tai lyhytvaikutteisista opioideista riippuvaisilla potilailla ensimmäinen buprenorfiini/naloksoni-annos otetaan vieroitusoireiden ilmaantuessa, mutta aikaisintaan 6 tuntia viimeisestä opioidien käyttökerrasta.
- Metadonia saavilla potilailla metadoniannosta pienennetään niin, että se on enintään 30 mg/vrk ennen buprenorfiini/naloksoni-hoidon aloittamista. Metadonin pitkä puoliintumisaika tulee ottaa huomioon buprenorfiini/naloksoni-hoitoa aloitettaessa. Ensimmäinen buprenorfiini/naloksoni-annos otetaan vasta, kun vieroitusoireet ilmaantuvat, mutta aikaisintaan 24 tuntia viimeisestä metadonin käyttökerrasta. Buprenorfiini saattaa provosoida metadonista riippuvaisten potilaiden vieroitusoireita.

### Annostus

#### *Alkuhoito (induktio)*

Suosittelut aloitusannokset aikuisille ja yli 15-vuotiaille on kaksi Buprenorphine/Naloxone Mylan 2 mg/0,5 mg:aa. Aloitusannos voidaan antaa kahden Buprenorphine/Naloxone Mylan 2 mg/0,5 mg -resoribletin kerta-annoksena. Tämä annos voidaan antaa uudestaan enintään kaksi kertaa päivänä 1 liiallisten vieroitusoireiden ehkäisemiseksi, jotta potilas jatkaa hoitoa.

Hoidon alussa suositellaan annostelun päivittäistä valvontaa, jotta voitaisiin varmistaa annoksen asianmukainen sijoittaminen kielen alle, sekä tarkkailla potilaan hoitovastetta annoksen titraamiseksi kliinisen vasteen mukaisesti.

#### *Annostelun vakauttaminen ja ylläpitohoito*

Päivänä 1 annetun induktiohoidon jälkeen potilaan annos on nopeasti titrattava riittäväksi ylläpitoannokseksi, jonka avulla potilas pysyy hoidossa ja joka ehkäisee opioidivieroitusoireet. Ylläpitoannoksen sopivuutta on arvioitava seuraamalla potilaan kliinistä ja psykologista tilaa. Päivittäinen kerta-annos ei saa ylittää 24 mg:aa buprenorfiinia.

Ylläpitohoidon aikana potilaan annosta saattaa olla tarpeen muuttaa ajoittain potilaan muuttuvia tarpeita vastaavaksi.

#### *Annostus harvemmin kuin kerran vuorokaudessa*

Kun potilaan tila on vakiintunut tyydyttävästi, voidaan antotilheyttä pienentää ja siirtyä annostukseen joka toinen päivä, jolloin potilaalle titrattu vuorokausiannos annetaan kaksinkertaisena. Esimerkiksi, jos potilaan vakiintunut vuorokausiannos on 8 mg/2 mg, hänelle annetaan 16 mg/4 mg joka toinen päivä, eikä välipäivinä mitään. Kun tyydyttävän vakaa tila on saavutettu, joidenkin potilaiden kohdalla voidaan siirtyä kolmeen antokertaan viikossa (esimerkiksi maanantaisin, keskiviikkoisin ja perjantaisin).

Maanantain ja keskiviikon annosten tulee olla kaksi kertaa vakiintunut vuorokausiannos ja perjantaina otettava annos tulee olla kolme kertaa vakiintunut vuorokausiannos. Välipäivinä ei oteta annosta.

Annoksen ei tule kuitenkaan ylittää minään päivänä 24 mg:aa. Tämä annostusohje ei ole välttämättä sopiva niille potilaille, jotka tarvitsevat > 8 mg:aan/vrk titratun päivittäisen annoksen.

#### *Lääkityksen lopettaminen*

Kun tyydyttävän vakiintunut tila on saavutettu ja jos potilas suostuu, annosta voidaan vähentää asteittain pienemmäksi ylläpitoannokseksi; joissakin sopivissa tapauksissa hoito voidaan lopettaa. Resoribletin saatavuus 2 mg/0,5 mg:n ja 8 mg/2 mg:n annoksina mahdollistaa annoksen alaspäin titraamisen. Niille potilaille, jotka tarvitsevat pienemmän buprenorfiiniannoksen, voidaan käyttää 0,4 mg:n buprenorfiiniresoribletteja. Relapsimahdollisuuden vuoksi potilaiden seuranta on tarpeen hoidon päättymisen jälkeen.

#### *Vaihtaminen buprenorfiinin ja buprenorfiini-naloksonin välillä*

Kielen alle annettaessa buprenorfiini/naloksoni ja buprenorfiini ovat kliinisiltä vaikutuksiltaan samankaltaisia ja keskenään vaihtokelpoisia. Ennen vaihtamista buprenorfiinin ja buprenorfiini/naloksonin välillä lääkkeen määrääjän ja potilaan pitää kuitenkin sopia vaihtamisesta. Lisäksi potilasta on vaihtamisen jälkeen seurattava siltä varalta, että annosta on tarpeen muuttaa.

#### *Vaihtaminen resoribletin ja kalvon välillä (jos oleellinen)*

Buprenorfiini/naloksoni-resoribletin ja buprenorfiini/naloksoni-kalvon välillä vaihdettaessa potilaalle aluksi määrättävän annoksen pitää olla sama kuin viimeksi annetun lääkevalmisteiden annos. Annoksen muuttaminen saattaa kuitenkin olla tarpeen lääkevalmisteiden välillä vaihdettaessa. Koska buprenorfiini/naloksoni-kalvon suhteellinen hyötyosuus on mahdollisesti suurempi kuin buprenorfiini/naloksoni-resoribletin, resoribletista kalvoon vaihtavia potilaita on seurattava yliannostuksen varalta. Kalvosta resoriblettiin vaihtavia potilaita on seurattava vieroitusoireiden tai muiden aliannostuksen merkkien varalta. Kliinisissä tutkimuksissa buprenorfiini/naloksoni-kalvon ja sen yhdistelmien farmakokinetiikka ei ollut johdonmukaisesti samanlaista kuin buprenorfiini/naloksoni-resoribletin farmakokinetiikka vastaavilla annosvahvuuksilla (ks. kohta 5.2). Buprenorfiini/naloksoni-kalvon ja buprenorfiini/naloksoni-resoribletin välillä vaihdettaessa potilasta on seurattava siltä varalta, että annosta on tarpeen muuttaa. Eri lääkemuotojen yhdisteleminen tai kalvo- ja resoriblettilääkemuotojen käyttäminen vuorotellen ei ole suositeltavaa.

#### Eriyiset potilasryhmät

##### *Iäkkäät*

Buprenorfiinin/naloksonin turvallisuutta ja tehoa yli 65-vuotiailla potilailla ei ole määritetty. Annostelua koskevia suosituksia ei voida antaa.

##### *Maksan vajaatoiminta*

Koska buprenorfiinin/naloksonin farmakokinetiikka voi muuttua potilailla, joilla on heikentynyt maksan toiminta, lievästi tai kohtalaisesti heikentyneestä maksan toiminnasta kärsivillä potilailla suositellaan alhaisempia alkuannoksia ja varovaista annoksen titrausta. Buprenorfiini/naloksoni on vasta-aiheinen potilaille, joilla on vakava maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.3 ja 5.2).

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

Buprenorfiini/naloksoni-annoksen säätöä ei tarvita potilailla, joilla munuaisten toiminta on heikentynyt. Varovaisuutta on syytä noudattaa, kun lääkettä annetaan potilaille, joilla munuaisten toiminta on vakavasti heikentynyt (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

##### *Pediatriset potilaat*

Buprenorfiinin/naloksonin käytön turvallisuutta ja tehoa alle 15-vuotiailla lapsilla ja nuorilla ei ole määritetty. Tietoja ei ole saatavilla.

#### Antotapa

Lääkärin tulee varoittaa potilaita, että tämä lääkevalmiste on tehokas ja turvallinen ainoastaan kielen alle annosteltuna (ks. kohta 4.4). Tablettia tulee pitää kielen alla, kunnes se on kokonaan liuennut. Potilas ei saa niellä eikä nauttia ruokaa tai juomaa ennen kuin tabletti on kokonaan liuennut.

Annos voi koostua useammasta erivahvuisesta Buprenorphine/Naloxone Mylan -resoribletista, jotka voidaan ottaa samaan aikaan tai jaettuna kahteen osa-annokseen siten, että toinen annos otetaan heti kun ensimmäinen on liennut.

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Vaikea hengityksen vajaatoiminta.

Vaikea maksan vajaatoiminta.

Akuutti runsas alkoholin käyttö tai *delirium tremens*.

Opioidiantagonistien (naltreksoni, nalmefeeni) samanaikainen anto alkoholi- tai opioidiriippuvuuden hoitoon.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

#### Väärinkäyttö

Buprenorfiinia voi väärinkäyttää samalla tavoin kuin muita laillisia tai laittomia opioideja. Eräitä väärinkäytön riskejä ovat yliannostus, veren välityksellä leviävien tai paikallisten ja systeemisten infektioiden lisääntyminen, hengityslama ja maksavauriot. Buprenorfiinin väärinkäyttö jonkun muun kuin tarkoitetun potilaan toimesta luo lisäriskin uusista huumeiden käyttäjistä, joille buprenorfiini on pääasiallinen väärinkäytön kohde. Näin voi käydä, jos lääkevalmiste joutuu laittomille markkinoille joko suoraan tarkoitetun potilaan kautta tai jos sitä ei ole suojattu varkauksilta.

Riittämätön buprenorfiini/naloksonihoito voi johtaa siihen, että potilas väärinkäyttää lääkettä, jolloin seurauksena voi olla yliannostus tai hoidon keskeytyminen. Vakavien haittavaikutusten, kuten yliannostuksen tai hoidon lopettamisen vaara on suurempi, jos potilas saa liian pienen buprenorfiini/naloksoniannoksen ja jatkaa vieroitusoireiden itsehoitoa opioideilla, alkoholilla tai muilla sedatiiveilla/unilääkkeillä, erityisesti bentsodiatsepiineilla.

Väärinkäytön ja päihdekäytön riskien minimoimiseksi buprenorfiinia määrättäessä ja annostellessa tulee noudattaa tarvittavaa varovaisuutta, kuten välttää lukuisten täydennysannosten määräämistä yhtäaikaaisesti hoidon varhaisessa vaiheessa, sekä suorittaa potilaan jatkokäyntien yhteydessä kliinistä seuranta potilaan tarpeiden mukaisesti.

Buprenorfiinin yhdistämisen naloksoniin Buprenorphine/Naloxone Mylan -valmisteessa odotetaan ehkäisevän buprenorfiinin väärinkäyttöä. Buprenorphine/Naloxone Mylan -valmisteen suonensisäisen tai nenänsisäisen väärinkäytön odotetaan olevan vähemmän todennäköistä, kuin pelkän buprenorfiinin, sillä tämän lääkevalmisteen sisältämä naloksoni voi provosoida vieroitusoireita heroiinista, metadonista tai muista opioideista agonisteista riippuvaisilla henkilöillä.

#### Sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja sen kaltaisten lääkkeiden, samanaikaisen käytön aiheuttamat riskit:

Buprenorphine/Naloxone Mylan -valmisteen ja sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja sen kaltaisten lääkkeiden, samanaikainen käyttö voi 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/Naloxone Mylan -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).

Hengityslaman riski on olemassa myös, jos buprenorfiinia käytetään ohjeiden vastaisesti.

Kuolemantapauksia on myös raportoitu liittyen buprenorfiinin samanaikaiseen käyttöön muiden lamaavien aineiden, kuten alkoholin tai muiden opioidien kanssa. Jos buprenorfiinia annetaan henkilöille,

jotka eivät ole opioidiriippuvaisia eivätkä kestä opioidien vaikutuksia, saattaa aiheutua mahdollisesti kuolemaan johtava hengityslama.

Tätä lääkevalmistetta on käytettävä varoen potilailla, joilla on astma tai hengityksen vajaatoimintaa (esimerkiksi keuhkohtaumatauti, cor pulmonale, heikentynyt hengityskapasiteetti, hypoksia, hyperkapnia, aiempi hengityslama tai kyfoskolioosi (hengenahtdistusta mahdollisesti aiheuttava selkärangan käyristyminen)).

Buprenorfiini/naloksoni saattaa aiheuttaa vakavan ja mahdollisesti kuolemaan johtavan hengityslaman lapsilla ja muilla kuin riippuvaisilla henkilöillä, jos sitä joutuu vahingossa tai tarkoituksella heidän elimistönsä. Potilaita on kehoitettava säilyttämään läpipainopakkausta turvallisessa paikassa, olemaan avaamatta pakkausta etukäteen, pitämään pakkauksen poissa lasten ja muiden talouteen kuuluvien ulottuvilta ja ottamaan lääke muutoin kuin lasten nähden. Ensiapuyksikköön on otettava heti yhteyttä, jos lääkettä on nieltävä vahingossa tai vahingossa nielemistä epäillään.

#### Keskushermoston lamaantuminen

Buprenorfiini/naloksoni voi aiheuttaa uneliaisuutta, erityisesti jos sitä otetaan yhdessä alkoholin tai keskushermostoa lamaavien aineiden kanssa (kuten rauhoittavat, sedatiivit tai unilääkkeet) (ks. kohdat 4.5 ja 4.7).

#### Riippuvuus

Buprenorfiini on osittainen  $\mu$  (myy)-opiaattireseptorien agonisti ja sen jatkuva käyttö saa aikaan opioidityyppisen riippuvuuden. Eläinkokeet, samoin kuin kliininen kokemus, ovat osoittaneet, että buprenorfiini saattaa aiheuttaa riippuvuutta, mutta vähemmän kuin täysagonisti, esimerkiksi morfiini. Hoidon äkillistä keskeyttämistä ei suositella, koska se voi johtaa vieroitusoireyhtymään, joka saattaa puhjeta viivästyneesti.

#### Hepatiitti ja maksasairaudet

Opioidiriippuvaisilla on raportoitu akuutteja maksavaurioita sekä kliinisissä tutkimuksissa että valmisteen markkinoilletulon jälkeisissä haittavaikutusraporteissa. Raportoidut poikkeavuudet vaihtelevat ohimenevästä, oireettomasta maksan transaminaasiarvojen kohoamisesta maksan toimintahäiriöön, maksanekroosiin, hepatorenaaliseen oireyhtymään, hepaattiseen enkefalopatiaan ja kuolemaan. Monissa tapauksissa saattaa aiemmalla mitokondrioiden toiminnan heikkenemisellä (geneettisellä sairaudella, maksaentsyymien poikkeamalla, B- tai C-hepatiittivirusinfektioilla, alkoholin väärinkäytöllä, anoreksialla, muiden mahdollisesti maksatoksisien lääkeaineiden käytöllä) tai käytössä olevalla pistettävällä aineella olla kausaalinen tai edesauttava rooli. Nämä taustatekijät tulee ottaa huomioon ennen buprenorfiinin/naloksonin määräämistä sekä hoidon aikana. Maksasairautta epäiltäessä tarvitaan biologisia ja etiologisia lisäselvityksiä. Löydöksistä riippuen lääkehoito joudutaan mahdollisesti varovaisesti keskeyttämään, jotta vältettäisiin vieroitusoireiden ilmaantuminen ja väärinkäyttöön palaaminen. Jos hoitoa jatketaan, maksan toimintaa tulee seurata tarkasti.

#### Opioidien vieroitusoireyhtymän provosoiminen

Buprenorfiini/naloksoni-hoitoa aloitettaessa lääkärin tulee ottaa huomioon, että buprenorfiini on osittainen agonisti. Se saattaa provosoida opioidiriippuvaisilla potilailla vieroitusoireita, erityisesti jos sitä annetaan potilaalle alle 6 tunnin kuluttua viimeisestä heroiniikäyttökerrasta tai muun lyhytvaikutteisen opioidin käyttökerrasta, tai jos sitä annetaan alle 24 tunnin kuluttua viimeisestä metadoniannoksesta. Potilaita tulee seurata tarkkaan siirtymäjaksolla buprenorfiinista tai metadonista buprenorfiini/naloksoni-hoitoon, sillä vieroitusoireita on raportoitu esiintyneen.

Vieroitusoireiden provosoimisen välttämiseksi buprenorfiinin/naloksonin induktiohoito tulisi aloittaa vasta, kun vieroitusoireista ilmenee selkeää ja objektiivista näyttöä (ks. kohta 4.2).

Vieroitusoireet voivat liittyä myös liian pieneen annokseen.

#### Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminnan vaikutuksia buprenorfiinin ja naloksonin farmakokinetiikkaan arvioitiin markkinoilletulon jälkeisessä tutkimuksessa. Sekä buprenorfiini että naloksoni metaboloituvat suuressa

määrin maksassa, ja buprenorfiinin ja naloksonin pitoisuudet plasmassa olivat suuremmat keskivaikeaa ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla terveisiin tutkittaviin verrattuna. Potilaita on seurattava naloksoni- ja/tai buprenorfiinipitoisuuden suurenemisen aiheuttamien opioidivieroitusoireiden, toksisuuden ja yliannostuksen oireiden ja löydösten varalta.

Ennen hoidon aloittamista on suositeltavaa tehdä lähtötilanteen maksan toimintakokeet sekä dokumentoida potilaan virushepatiittistatus. Maksavaurioiden riski on suurentunut potilailla, joilla on virushepatiitti, käytössä samanaikaisesti muita lääkevalmisteita (ks. kohta 4.5) tai olemassa oleva maksan toimintahäiriö. Maksan toiminnan säännöllinen seuranta on suositeltavaa (ks. kohta 4.4).

Buprenorfiini/naloksonia on käytettävä varoen potilaille, joilla on keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.3 ja 5.2). Buprenorfiini/naloksonin käyttö on vasta-aiheista vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille.

#### Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten kautta poistuminen saattaa viivästyä, sillä annetusta annoksesta 30 % eliminoituu munuaisten kautta. Buprenorfiinin metaboliitit kumuloituvat potilailla, joilla on munuaisten vajaatoimintaa. Varovaisuutta on syytä noudattaa, kun lääkettä annetaan potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

#### CYP3A4:n inhibiittorit

CYP3A4-entsyymejä estävät lääkevalmisteet voivat nostaa buprenorfiinin pitoisuuksia. Buprenorfiini/naloksoni-annoksen pienentäminen saattaa olla tarpeen. Jos potilasta hoidetaan CYP3A4-entsyymien estäjällä, buprenorfiini/naloksoni-annosta tulee titrata varovaisesti, sillä näillä potilailla riittää mahdollisesti tavallista pienempikin annos (ks. kohta 4.5).

#### Luokkavaikutukset

Opioidit saattavat aiheuttaa ortostaattista hypotensiota jalkeilla olevilla potilailla.

Opioidit saattavat lisätä aivo-selkäydinnesteen painetta, mikä saattaa aiheuttaa kohtauksia. Siksi opioideja on käytettävä varoen potilailla, joilla on pään vamma, kallonsisäisiä leesioita, muissa aivoselkäydinnesteen paineen kohoamista aiheuttavissa tilanteissa tai potilailla, joilla on ollut aikaisempia kohtauksia.

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa opioideja potilaille, joilla on hypotensio, eturauhasen liikakasvu tai virtsaputken ahtauma.

Opioidien aiheuttama mioosi, tajunnan tason muutokset tai kipuaistimuksen muutokset taudin oireina saattavat häiritä potilaan arviointia tai vaikeuttaa diagnoosin tekemistä tai samanaikaisen sairauden kliinistä kulkua.

Opioideja on käytettävä varoen, jos potilaalla on myksedeema, kilpirauhasen vajaatoimintaa tai lisämunuaiskuoren vajaatoimintaa (esimerkiksi Addisonin tauti).

Opioidien on todettu kohottavan sapenjohtinten painetta, ja niitä on käytettävä varoen potilailla, joilla on sappiteiden toimintahäiriö.

Opioideja on käytettävä varoen iäkkäillä tai heikkokuntoisilla potilailla.

Perustuen morfiinin käytöstä saatuihin kokemuksiin, monoamiinioksidaasi-inhibiittoreiden (MAOI) samanaikainen käyttö saattaa lisätä opioidien vaikutusta (ks. kohta 4.5).

#### Serotoniinioireyhtymä

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

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

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

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

#### Uneen liittyvät hengityshäiriöt

Opioidit voivat aiheuttaa uneen liittyviä hengityshäiriöitä, mukaan lukien sentraalista uniapneaa ja uneen liittyvää hypoksemiaa. Opioidien käyttö lisää sentraalisen uniapnean riskiä annoksesta riippuen. Potilaille, joilla esiintyy sentraalista uniapneaa, tulee harkita opioidien kokonaisannoksen vähentämistä.

#### Buprenorphine/Naloxone Mylan sisältää laktoosia

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

#### Pediatriset potilaat

##### Käyttö nuorille (15 – < 18-vuotiaat)

Nuoria (15 – < 18-vuotiaita) koskevien tietojen puutteen vuoksi tähän ikäryhmään kuuluvia potilaita on seurattava erityisen huolellisesti hoidon aikana.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Buprenorfiini/naloksonia ei pidä käyttää samanaikaisesti seuraavien aineiden kanssa:

- o alkoholi-juomat tai alkoholia sisältävät lääkkeet, sillä alkoholi vahvistaa buprenorfiinin sedatiivista vaikutusta (ks. kohta 4.7).

Buprenorphine/Naloxone Mylan -valmistetta pitää käyttää varoen seuraavien aineiden kanssa:

- o Sedatiiviset lääkkeet, kuten bentsodiatsepiinit ja sen kaltaiset lääkkeet:  
Additiivisen keskushermostoa lamaavan vaikutuksen vuoksi sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja vastaavanlaisten lääkkeiden, samanaikainen käyttö opioidien kanssa lisää sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman riskiä. Annostusta ja samanaikaisen hoidon kestoa on rajoitettava (ks. kohta 4.4). Potilaita pitää varoittaa siitä, että on äärimmäisen vaarallista ottaa itsehoitona lääkemääräysten ulkopuolisia bentsodiatsepiinejä samanaikaisesti tämän lääkevalmisteen kanssa, ja heitä pitää kehottaa käyttämään bentsodiatsepiinejä samanaikaisesti tämän lääkevalmisteen kanssa ainoastaan lääkärin määräämänä (ks. kohta 4.4).
- o Muut keskushermostoa lamaavat lääkkeet, muut opioidijohdannaiset (esim. metadoni, analgeetit ja antitussiiivit), eräät depressiolääkkeet, sedatiiviset H<sub>1</sub>-reseptoriantagonistit, barbituraatit, muut anksiolyytit kuin bentsodiatsepiinit, neuroleptit, klonidiini ja sen sukuiset aineet: nämä yhdistelmät voimistavat keskushermostolamaa. Vähentynyt valppaus saattaa heikentää vaarallisesti ajokykyä ja kykyä käyttää koneita.

- o Lisäksi riittävää kivunlievitystä saattaa olla vaikeaa saada aikaan annettaessa vahvaa opioidiaagonistia potilaille, jotka saavat buprenorfiinia/naloksonia. Siksi vahvan agonistin käyttöön liittyy yliannostuksen mahdollisuus, etenkin, jos yritetään toipua buprenorfiinin osittaisesta agonistivaikutuksesta tai jos buprenorfiinin plasmatasot heikkenevät.
- o Naltreksoni ja nalmefeeni ovat opioidiantagonisteja, jotka saattavat estää buprenorfiinin farmakologiset vaikutukset. Samanaikainen käyttö buprenorfiinin/naloksonin kanssa on vasta-aiheista mahdollisen vaarallisen yhteisvaikutuksen vuoksi, joka saattaa aiheuttaa äkillisiä pitkittyneitä ja voimakkaita vieroitusoireita (ks. kohta 4.3).
- o CYP3A4:n inhibiittorit: yhteisvaikutustutkimuksessa, jossa tutkittiin buprenorfiinin ja ketokonatsolin (CYP3A4:n potentti inhibiittori) yhteisvaikutusta, buprenorfiinin  $C_{max}$ -arvo kohosi noin 50 % ja AUC-arvo noin 70 %. Myös norbuprenorfiinin arvot kohosivat, mutta vähemmän. Buprenorphine/Naloxone Mylan -valmistetta saavia potilaita on tarkkailtava huolellisesti ja annosta on mahdollisesti pienennettävä samanaikaisen potentin CYP3A4:n estäjän käytön yhteydessä (esim. proteaasi-inhibiittoreiden kuten ritonaviiri, nelfinaviiri tai indinaviiri, tai atsolisieni-infektiolääkkeiden kuten ketokonatsoli tai itrakonatsoli, makrolidiantibiootit).
- o CYP3A4:n induktorit: CYP3A4:n induktorien ja buprenorfiinin samanaikainen käyttö saattaa heikentää buprenorfiinin plasmapitoisuuksia ja mahdollisesti alentaa opioidiriippuvuuden buprenorfiinihoidon onnistumista. Buprenorfiinia/naloksonia saavia potilaita on suositeltavaa valvoa tarkasti, jos potilaalle annetaan samanaikaisesti induktoreja (esimerkiksi fenobarbitaalia, karbamatsepiinia, fenytoiinia, rifampisiinia). Buprenorfiinin tai CYP3A4:n induktorin annosta on ehkä muutettava niiden mukaan.
- o Perustuen morfiinista saatuihin kokemuksiin, monoamiinioksidaasi-inhibiittoreiden (MAOI) samanaikainen käyttö saattaa lisätä opioidien vaikutusta.
- o Serotonergiset lääkevalmisteet, kuten MAO:n estäjät, selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI), serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI) tai trisykliset masennuslääkkeet; näiden lääkkeiden samanaikainen käyttö suurentaa serotoniinioireyhtymän (joka voi olla hengenvaarallinen tila) riskiä (ks. kohta 4.4).

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### Raskaus

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

Raskauden loppuvaiheessa buprenorfiiniannokset voivat aiheuttaa hengityslamaa vastasyntyneillä jopa lyhytaikaisen käytön jälkeen. Buprenorfiinin pitkäaikainen käyttö kolmen viimeisen raskauskuukauden aikana saattaa aiheuttaa vieroitusoireyhtymän vastasyntyneellä (esimerkiksi hypertonia, vastasyntyneen vapinaa, vastasyntyneen kiihtymystä, myoklonusta tai kouristuksia). Oireyhtymä alkaa yleensä vasta useita tunteja tai useita päiviä syntymän jälkeen.

Buprenorfiinin pitkän puoliintumisajan vuoksi raskauden päättyessä on harkittava vastasyntyneen useiden päivien ajan kestävää seurantaa, jotta voidaan estää vastasyntyneen lapsen hengityslama tai vieroitusoireyhtymä.

Lisäksi lääkärin on arvioitava buprenorfiinin/naloksonin käyttö raskauden aikana.

Buprenorfiinia/naloksonia saa käyttää raskauden aikana vain, jos mahdolliset hyödyt ovat sikiölle aiheutuvia riskejä suuremmat.

##### Imetys



Ei tiedetä, erittykö naloksoni ihmisen rintamaitoon. Buprenorfiini ja sen metaboliitit erittyvät ihmisen rintamaitoon. Buprenorfiinin on todettu estävän rintamaidon eritystä rotilla. Sen vuoksi rintaruokinta on lopetettava Buprenorphine/Naloxone Mylan -hoidon ajaksi.

#### Hedelmällisyys

Eläinkokeissa on osoitettu naisen hedelmällisyyden alenemista suurilla annoksilla (systeminen altistuminen > 2,4 kertaa ihmisen altistuminen suurimmalla suositellulla annoksella 24 mg buprenorfiinia, perustuu AUC-arvoon, ks. kohta 5.3).

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Buprenorfiinilla/naloksonilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn silloin, kun sitä annetaan opioidiriippuvaisille potilaille. Valmiste saattaa aiheuttaa uneliaisuutta, huimausta tai heikentää ajattelukykyä, erityisesti hoidon induktiovaiheessa ja annoksen säätövaiheessa. Jos sitä otetaan yhdessä alkoholin tai keskushermostoa lamaavien aineiden kanssa, vaikutus on todennäköisesti merkittävämpi (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Potilaita pitää varoittaa ajamisesta tai vaarallisten koneiden käytöstä siltä varalta, että buprenorfiini/naloksoni saattaisi vaikuttaa haitallisesti heidän suorituskykyynsä.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

##### Yhteenveto turvallisuustiedoista

Yleisimmät hoidosta aiheutuneet haittavaikutukset, joita on raportoitu merkittävimpien kliinisten tutkimusten yhteydessä, olivat ummetus ja yleisesti vieroitusoireisiin liittyvät oireet (unettomuus, päänsärky, pahoinvointi, hikoilu ja kipu). Jotkin kouristuksia, oksentelua, ripulia ja kohonneita maksan toiminta-arvoja kuvaavat raportit arvioitiin vakaviksi.

##### Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Taulukossa 1 on yhteenveto haittavaikutuksista, joita raportoitiin keskeisissä kliinisissä tutkimuksissa, joissa 342 potilasta 472 potilaasta (72,5 %) raportoi haittavaikutuksista, sekä valmisteen markkinoilletulon jälkeen ilmoitetuista haittavaikutuksista.

Jäljempänä lueteltujen haittavaikutuksien mahdollinen esiintymistiheys on määritetty seuraavasti: Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

#### **Taulukko 1: Hoitoon liittyvät haittavaikutukset, jotka raportoitiin buprenorfiinilla/naloksonilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa sekä markkinoilletulon jälkeen**

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleinen</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Tuntematon</b>
<i>Infektiot</i>		Influenssa Infektio Nielutulehdus Nuha	Virtsatietulehdus Emätintulehdus	
<i>Veri ja imukudos</i>			Anemia Leukosytoosi Leukopenia Lymfadenopatia Trombosytopenia	
<i>Immuunijärjestelmä</i>			Yliherkkyys	Anafylaktinen sokki
<i>Aineenvaihdunta ja</i>			Ruokahalun	

<i>ravitsemus</i>			vähentyminen Hyperglykemia Hyperlipidemia Hypoglykemia	
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	Unettomuus	Ahdistuneisuus Masennus Libidon heikentyminen Hermostuneisuus Poikkeavat ajatukset	Poikkeavat unet Agitaatio Apatia Depersonalisaatio Lääkeriippuvuus Euforia Vihamielisyyys	Aistiharhat
<i>Hermosto</i>	Päänsärky	Migreeni Huimaus Hypertonia Parestesia Uneliaisuus	Amnesia Hyperkinesia Kouristuskohtaus Puhelihäiriö Vapina	Hepaattinen enkefalopatia Pyörtyminen
<i>Silmät</i>		Heikkonäköisyys Kyyneleerityksen häiriö	Sidekalvontulehdus Mioosi	
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>				Kiertohuimaus
<i>Sydän</i>			Angina pectoris Bradykardia Sydäninfarkti Sydämentykytys Takykardia	
<i>Verisuonisto</i>		Hypertensio Vasodilataatio	Hypotensio	Ortostaattinen hypotensio
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välirikarsina</i>		Yskä	Astma Hengenahdistus Haukottelu	Bronkospasmi Hengityslama
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Ummetus Pahoinvointi	Vatsakivut Ripuli Ruoansulatushäiriö Ilmavaivat Oksentelu	Suun haavautuminen Kielen värjäytyminen	
<i>Maksa ja sappi</i>				Hepatiitti Akuutti hepatiitti Ikterus Maksakuolio Hepatorenaalinen oireyhtymä
<i>Iho ja ihonalainen kudos</i>	Liikahikoilu	Kutina Ihottuma Urtikaria	Akne Alopesia Hilseilevä ihotulehdus Kuiva iho Ihon kyhmy	Angioedeema
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>		Selkäkipu Nivelkipu Lihaskrampit Myalgia	Niveltulehdus	
<i>Munuaiset ja</i>		Virtsan	Albuminuria	

<i>virtsatiet</i>		poikkeavuus	Dysuria Hematuria Munuaiskivet Virtsaretentio	
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>		Erektiohäiriö	Amenorrea Ejakulaatiohäiriöt Menorragia Metrorragia	
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Vieroitus- oireyhtymä	Astenia Rintakipu Vilunväreet Kuume Huonovointisuus Kipu Perifeerinen edeema	Hypotermia	Vastasyntyneen vieroitusoireyhtymä (ks. kohta 4.6)
<i>Tutkimukset</i>		Poikkeava maksan toimintakoe Painon aleneminen	Veren kreatiniinin kohoaminen	Transaminaasiarvojen suureneminen
<i>Vammat, myrkytykset ja lääketieteelliset toimenpiteet</i>		Vamma	Lämpöhalvaus	

#### Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Lääkkeen laskimonsisäisen väärinkäytön tapauksissa joidenkin haittavaikutusten katsotaan johtuvan väärinkäytöstä, ei lääkevalmisteesta sinänsä. Tällaisia raportoituja haittavaikutuksia ovat paikalliset, toisinaan septiset reaktiot (paise, selluliitti) ja mahdollisesti vakava akuutti hepatiitti sekä muut tulehdukset, kuten keuhkokuume ja endokardiitti (ks. kohta 4.4).

Voimakkaasti aineriippuvaisilla potilailla buprenorfiinin aloitusannos voi aiheuttaa samankaltaisen vierotusoireyhtymän kuin naloksoni (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

#### 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](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

### Oireet

Keskushermoston lamasta johtuva hengityslama on tärkein hoitoa vaativa oire yliannostustapauksissa, sillä se voi johtaa hengityksen pysähtymiseen ja kuolemaan. Uneliaisuus, heikkonäköisyys, mioosi, hypotensio, pahoinvointi, oksentelu ja/tai puheen häiriöt voivat myös olla merkkejä yliannostuksesta.

### Hallinta

Yleinen elintoimintoja ylläpitävä hoito tulee aloittaa, mukaan lukien potilaan hengityksen ja sydämen tilan seuranta. Oireenmukainen hengityslamaan liittyvä hoito ja normaalit tehohoitoimenpiteet tulee tällöin

toteuttaa. On varmistettava, että hengitystiet pysyvät auki ja hengitystä on avustettava tai tarkkailtava. Potilas tulee siirtää paikkaan, jossa täydelliset elvytysvälineet ovat saatavilla.

Jos potilas oksentaa, on tärkeää estää oksennuksen joutuminen hengitysteihin.

Opioidiantagonistin (esim. naloksonin) antamista suositellaan, vaikka sillä onkin vain vähäinen teho buprenorfiinin aiheuttamien hengitysoireiden kumoamisessa verrattuna sen tehoon puhtaisiin agonistiopioideihin.

Jos käytetään naloksonia, buprenorfiinin pitkä vaikutusaika tulee ottaa huomioon, kun päätetään hoidon pituudesta ja lääketieteellisestä seurannasta, joita tarvitaan yliannostuksen aiheuttamien vaikutusten kumoamiseen. Naloksoni saattaa poistua elimistöstä buprenorfiinia nopeammin, jolloin aiemmin hallinnassa olleet buprenorfiinin yliannostuksen oireet saattavat palata ja jatkuva infuusio saattaa olla tarpeen. Jos infuusio ei ole mahdollinen, saatetaan tarvita toistuvaa naloksonin annostelua. Jatkuvan laskimoinfuusion määrä tulee titrata potilaan vasteen mukaan.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut hermostoon vaikuttavat lääkeaineet, lääkkeet, joita käytetään riippuvaisuushäiriöissä, ATC-koodi: N07BC51.

#### Vaikutusmekanismi

Buprenorfiini on osittainen opioidiagonisti/-antagonisti, joka kiinnittyy aivojen  $\mu$ - ja  $\kappa$ - (kappa) opioidireseptoreihin. Sen vaikutus opioidiriippuvuuden ylläpitohoidossa perustuu sen hitaasti reversiibileihin ominaisuuksiin  $\mu$ -opioidireseptoreiden suhteen, joka saattaa minimoida riippuvaisen potilaan aineiden tarpeen pitkään.

Opioidiagonistin kattovaikutus havaittiin kliinistä farmakologiaa selvittävässä tutkimuksessa opioidiriippuvaisilla henkilöillä.

Naloksoni on  $\mu$ -opioidireseptorin antagonisti. Kun sitä annetaan normaaliannoksina suun kautta tai kielen alle opioidivieroitusoireita kokeville potilaille, naloksonilla on vain vähän tai ei lankaan farmakologista vaikutusta johtuen sen lähes täydellisestä alkureitin metaboliasta. Jos sitä kuitenkin annetaan suonensisäisesti opioidiriippuvaisille henkilöille, Buprenorphine/Naloxone Mylan -valmisteessa oleva naloksoni aiheuttaa huomattavan opioidi antagonistivaikutuksen sekä opioidivieroitusoireita ja estää siten suonensisäistä väärinkäyttöä.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Buprenorfiinin/naloksonin tehoa ja turvallisuutta käsittävät tiedot ovat pääosin peräisin vuoden pituisesta kliinisestä tutkimuksesta, johon kuului neljän viikon satunnaistettu buprenorfiinin/naloksonin, buprenorfiinin ja lumelääkkeen välinen kaksoissokkovertailu, jota seurasi 48 viikon pituinen buprenorfiinin/naloksonin turvallisuustutkimus. Tässä tutkimuksessa 326 heroiiniriippuvaista potilasta satunnaistettiin saamaan joko buprenorfiinia/naloksonia 16 mg vuorokaudessa, 16 mg buprenorfiinia vuorokaudessa tai lumelääkettä. Jompaakumpaa aktiivihoidoa saamaan satunnaistetuilla koehenkilöillä annostus aloitettiin yhdellä 8 mg:n buprenorfiinitabletilla ensimmäisenä päivänä, jonka jälkeen toisena päivänä annettiin 16 mg buprenorfiinia (kaksi 8 mg:n tablettia). Kolmantena päivänä buprenorfiinia/naloksonia saamaan satunnaistetut siirtyivät saamaan yhdistelmätablettia. Henkilöt kävivät klinikalla päivittäin (maanantaista perjantaihin) annoksen ja tehon arvioinneissa. Viikonlopun annos annettiin mukaan kotiin. Tutkimuksen päätarkoitus oli arvioida buprenorfiinin ja buprenorfiinin/naloksonin tehoa yksittäin lumelääkkeeseen verrattuna. Kolmesti viikossa kerätyistä virtsanäytteistä negatiivisia oli prosentuaalisesti merkitsevästi enemmän sekä

buprenorfiini/naloksoniryhmässä lumelääkkeeseen verrattuna ( $p < 0,0001$ ) että buprenorfiiniryhmässä lumelääkkeeseen verrattuna ( $p < 0,0001$ ).

Kaksoissokkoutetussa, kaksoislumetta käyttäneessä rinnakkaisryhmätutkimuksessa verrattiin buprenorfiinin etanoliliuosta puhtaaseen agonistiin aktiivisena vertailulääkkeenä; 162 koehenkilöä satunnaistettiin saamaan buprenorfiinin etanoliliuosta 8 mg/vrk kielen alle (annos on suunnilleen vastaava kuin 12 mg/vrk buprenorfiinia/naloksonia), tai kaksi suhteellisen pientä annosta aktiivista vertailulääkettä, joista toinen oli niin pieni, että se toimi vaihtoehtona lumelääkkeelle, 3–10 päivän induktiovaiheen, 16 viikon ylläpitovaiheen ja 7 viikon katkaisuhoidovaiheen ajan. Buprenorfiini titrattiin ylläpitoannokseen kolmanteen päivään mennessä; aktiiviset vertailulääkkeet titrattiin hitaammin. Perustuen hoidon jatkamiseen ja kolmesti viikossa kerättyjen virtsanäytteiden negatiivisuuteen tutkimuksen ulkopuolisten opioidien suhteen, buprenorfiini oli tehokkaampi kuin pienet annokset aktiivista vertailulääkettä pitämään heroiniiriippuvaiset hoidossa ja vähentämään heidän opioidien käyttöönsä hoidon aikana. Buprenorfiinin 8 mg vuorokaudessa suuruisen annoksen teho oli vastaava kuin kohtalaisella annoksella aktiivista vertailulääkettä, mutta samanarvoisuutta ei osoitettu.

## 5.2 Farmakokineetiikka

### Buprenorfiini

#### *Imeytyminen*

Oraalisesti otettu buprenorfiini käy läpi alkureitin metabolian, N-dealkylaation ja glukurokonjugaation ohutsuolessa ja maksassa. Tämän vuoksi oraalinen antoreitti ei ole tälle lääkevalmisteelle sopiva. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 90 minuuttia sublinguaalisen annon jälkeen. Buprenorfiinin pitoisuudet plasmassa lisääntyivät annosta suurennettaessa, kun buprenorfiinia/naloksonia käytettiin sublinguaalisesti. Buprenorfiinin sekä  $C_{max}$ - että AUC-arvot kasvoivat, kun annos kasvoi (välillä 4–16 mg), vaikka kasvu olikin vähäisempää kuin suhteessa annoksen kokoon.

**Taulukko 2. Buprenorfiinin keskimääräiset farmakokineettiset parametrit.**

Farmakokineettinen parametri	Buprenorphine /Naloxone Mylan 4 mg	Buprenorphine /Naloxone Mylan 8 mg	Buprenorphine /Naloxone Mylan 16 mg
$C_{max}$ ng/ml	1,84 (39)	3,0 (51)	5,95 (38)
AUC <sub>0-48</sub> tuntia ng/ml	12,52 (35)	20,22 (43)	34,89 (33)

**Taulukko 3. Muutokset kielen alle tai posken limakalvolle annetun buprenorfiini/naloksonikalvon farmakokineettisissä parametreissä verrattuna buprenorfiini/naloksoni-resoriblettiin**

Annos	Farmakokineettinen parametri	Buprenorfiinin parametrien kasvu			Farmakokineettinen parametri	Naloksonin parametrien kasvu		
		Kalvo kielen alle vs. resoribletti	Kalvo posken limakalvolle vs. resoribletti	Kalvo posken limakalvolle vs. kalvo kielen alle		Kalvo kielen alle vs. resoribletti	Kalvo posken limakalvolle vs. resoribletti	Kalvo posken limakalvolle vs. kalvo kielen alle
1 × 2 mg/0.5 mg	$C_{max}$	22 %	25 %	-	$C_{max}$	-	-	-
	AUC <sub>0-last</sub>	-	19 %	-	AUC <sub>0-last</sub>	-	-	-
2 × 2 mg/0.5 mg	$C_{max}$	-	21 %	21 %	$C_{max}$	-	17 %	21 %
	AUC <sub>0-last</sub>	-	23 %	16 %	AUC <sub>0-last</sub>	-	22 %	24 %
1 × 8 mg/2 mg	$C_{max}$	28 %	34 %	-	$C_{max}$	41 %	54 %	-
	AUC <sub>0-last</sub>	20 %	25 %	-	AUC <sub>0-last</sub>	30 %	43 %	-

1 × 12 mg/3mg	C <sub>max</sub>	37 %	47 %	-	C <sub>max</sub>	57 %	72 %	9 %
	AUC <sub>0-last</sub>	21 %	29 %	-	AUC <sub>0-last</sub>	45 %	57 %	-
1 × 8 mg/2 mg + 2 × 2 mg/0.5 mg	C <sub>max</sub>	-	27 %	13 %	C <sub>max</sub>	17 %	38 %	19 %
	AUC <sub>0-last</sub>	-	23 %	-	AUC <sub>0-last</sub>	-	30 %	19 %

Huomautus 1. ”-” tarkoittaa, ettei muutosta ollut, kun C<sub>max</sub>- ja AUC<sub>0-last</sub>-arvojen geometristen keskiarvojen suhteiden 90 %:n luottamusvälit olivat alueella 80–125 %.

Huomautus 2. 4 mg/1 mg:n kalvoa koskevia tietoja ei ole; kalvon koostumus on suhteessa 2 mg/0,5 mg:n kalvoon, ja kalvon koko vastaa kahta 2 mg/0,5 mg:n kalvoa.

#### *Jakautuminen*

Buprenorfiinin imeytymistä seuraa nopea jakautumisvaihe (jakautumisen puoliintumisaika 2–5 tuntia).

Buprenorfiini on erittäin lipofiilinen, minkä vuoksi se läpäisee veri-aivoesteen nopeasti.

Noin 96 % buprenorfiinista sitoutuu proteiineihin, pääasiassa alfa- ja beeta globuliineihin.

#### *Biotransformaatio*

Buprenorfiini metaboloituu pääasiassa 14-N-dealkylaation kautta maksan mikrosomien CYP3A4-entsyymien avulla. Kantamolekyylillä ja dealkyloitu päämetaboliitti norbuprenorfiini glukuronidoidut tämän jälkeen. Norbuprenorfiini sitoutuu opioidireseptoreihin *in vitro*. Ei kuitenkaan tiedetä, onko norbuprenorfiinilla osuutta buprenorfiini/naloksonin kokonaisvaikutukseen.

#### *Eliminaatio*

Buprenorfiini eliminoituu bi- tai tri-eksponentiaalisesti ja sen puoliintumisaika plasmassa on keskimäärin 32 tuntia.

Buprenorfiini erittyy ulosteisiin (n. 70 %) glukurokonjugoitujen metaboliittien sappierityksen kautta, loppu (n. 30 %) erittyy virtsaan.

#### *Lineaarisuus/ei-lineaarisuus*

Buprenorfiinin C<sub>max</sub>- ja AUC-arvot suurenivat lineaarisesti annosta nostettaessa (annosalueella 4–16 mg), vaikka suureneminen ei ollut suorassa suhteessa annokseen.

#### Naloksoni

##### *Imeytyminen ja jakautuminen*

Buprenorfiini/naloksonin kielen alle annon jälkeen plasman naloksonipitoisuus on pieni ja laskee nopeasti. Naloksonin keskimääräiset huippupitoisuudet plasmassa olivat liian pieniä annossuhteellisuuden arviointiin.

Naloksonin ei ole havaittu vaikuttavan buprenorfiinin farmakokinetiikkaan. Buprenorfiinin pitoisuus plasmassa on samankaltainen sekä buprenorfiiniresoriblettia että kielen alle annettavaa buprenorfiinikalvoa käytettäessä.

##### *Jakautuminen*

Noin 45 % naloksonista sitoutuu proteiineihin, pääasiassa albumiiniin.

##### *Biotransformaatio*

Naloksoni metaboloituu maksassa pääosin glukuronidikonjugaation kautta ja se erittyy virtsaan.

Naloksoni glukuronidoiduu suoraan naloksoni-3-glukuronidiksi ja läpikäy myös N-dealkylaation ja 6-oksoryhmän reduktion.

##### *Eliminaatio*

Naloksoni erittyy virtsaan. Keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika plasmassa on 0,9–9 tuntia.

## Erityiset potilasryhmät

### *Iäkkäät*

Tietoja farmakokinetiikasta iäkkäillä potilailla ei ole.

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Munuaisten kautta tapahtuvalla eliminoitumisella on suhteellisen vähäinen osuus (n. 30 %) buprenorfiinin/naloksonin kokonaispuhdistumasta. Munuaisten toimintaan perustuvaa annoksen säätöä ei tarvita, mutta varovaisuutta on syytä noudattaa, kun lääkettä annetaan potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta. (ks. kohta 4.3).

### *Maksan vajaatoiminta*

Maksan vajaatoiminnan vaikutusta buprenorfiinin ja naloksonin farmakokinetiikkaan arvioitiin markkinoilletulon jälkeisessä tutkimuksessa.

**Taulukossa 4** on yhteenveto kliinisen tutkimuksen tuloksista. Tutkimuksessa määritettiin buprenorfiini- ja naloksonialtistus terveillä ja eriasteista maksan vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla, joille annettiin buprenorfiini/naloksoni 2,0/0,5 mg -resoribletti.

<b>Taulukko 4. Maksan vajaatoiminnan vaikutus buprenorfiinin ja naloksonin farmakokineettisiin parametreihin buprenorfiini/naloksoni-valmisteen annon jälkeen (muutos suhteessa terveisiin tutkittaviin)</b>			
<b>Farmakokineettinen parametri</b>	<b>Lievä maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka A) (n=9)</b>	<b>Keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka B) (n=8)</b>	<b>Vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka C) (n=8)</b>
<b>Buprenorfiini</b>			
$C_{max}$	1,2-kertainen suurenema	1,1-kertainen suurenema	1,7-kertainen suurenema
$AUC_{last}$	Samaa luokkaa kuin verrokkiryhmässä	1,6-kertainen suurenema	2,8-kertainen suurenema
<b>Naloksoni</b>			
$C_{max}$	Samaa luokkaa kuin verrokkiryhmässä	2,7-kertainen suurenema	11,3-kertainen suurenema
$AUC_{last}$	0,2-kertainen pienenemä	3,2-kertainen suurenema	14,0-kertainen suurenema

Kaiken kaikkiaan buprenorfiinialtistus plasmassa suureni noin 3-kertaisesti vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, kun taas naloksonialtistus plasmassa suureni 14-kertaisesti vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Buprenorfiinin ja naloksonin yhdistelmää on tutkittu akuuteissa ja toistuvan annon (maksimissaan 90 vuorokautta rotilla) toksisuuskokeissa elämillä. Toksisuuden synergististä voimistumista ei ole havaittu. Haittavaikutukset perustuivat opioididiagonistin ja/tai -antagonistin tunnettuun farmakologiseen vaikutukseen.

Buprenorfiinihydrokloridin ja naloksonihydrokloridin yhdistelmä (4:1) ei ollut mutageeninen bakteerien mutaatiokokeessa (Ames-testi), eikä klastogeeninen sytogeneettisessä *in vitro* -kokeessa ihmisen lymfosyyteillä tai intravenoosissa mikronukleuskokeessa rotilla.

Oraalisella buprenorfiini/naloksoni-yhdistelmällä (suhde 1:1) tehdyissä lisääntymistutkimuksissa embryoletaalista vaikutusta todettiin rotilla maternaalisen toksisuuden yhteydessä kaikilla annoksilla. Pienin tutkittu annos oli 1 x buprenorfiinin ja 5 x naloksonin suurin ihmiselle tarkoitettu hoitoannos laskettuna mg/m<sup>2</sup> kohti. Kaniineilla ei havaittu kehitystoksisuutta maternaalisesti toksisilla annoksilla. Rotilla ja kaniineilla ei ole havaittu myöskään teratogeenisuutta. Buprenorfiinilla/naloksonilla ei ole tehty peri-postnataalista tutkimusta; suurien buprenorfiiniannosten antaminen suun kautta naarasrotille tiineyden ja imetyksen aikana johti kuitenkin vaikeaan synnytykseen (mahdollisesti buprenorfiinin sedatiivisen vaikutuksen vuoksi), vastasyntyneiden korkeaan kuolleisuuteen ja joidenkin neurologisten toimintojen lievään viivästyneeseen kehitykseen (oikaisurefleksi ja säpsähdysheijaste) vastasyntyneillä rotilla.

Buprenorfiinin/naloksonin antaminen ravinnon yhteydessä rotille vähintään 500 ppm:n annoksina alensi hedelmällisyyttä, mikä todettiin naaraiden alentuneina hedelmöitymlukuina. Ravinnon yhteydessä annetulla 100 ppm:n annoksella (arvioitu altistus buprenorfiinille noin 2,4-kertainen ihmisen 24 mg:n buprenorfiini/naloksoni-annokseen nähden AUC-arvoon perustuen, naloksonin pitoisuudet rottien plasmassa olivat alle havaitsemisrajan) ei ollut haitallista vaikutusta hedelmällisyyteen.

Buprenorfiinin/naloksonin karsinogeenisuustutkimus tehtiin rotilla annoksilla 7 mg/kg/vrk, 30 mg/kg/vrk ja 120 mg/kg/vrk, jotka vastaavat noin 3–75-kertaisesti ihmisen saamaa annosta perustuen 16 mg:n sublinguaaliseen annokseen ihmisellä ja pinta-alaan suhteutettuna (mg/m<sup>2</sup>). Kaikissa annosryhmissä havaittiin hyvänlaatuisten kivesten välisolujen (Leydigin solujen) adenoomien tilastollisesti merkittävä lisääntyminen.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Laktoosimonohydraatti

Mannitoli

Maissitärkkelys

Povidoni (K=29,7)

Sitruunahappomonohydraatti

Natriumsitraatti

Magnesiumstearaatti

Asesulfaamikalium

Sitruuna-aromi (sisältö: aromivalmisteet, maltodekstriini, akaasiakumi)

Limettiaromi (sisältö: aromivalmisteet, maltodekstriini, akaasiakumi).

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C.



## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

OPA/Al/PVC//Alu-läpipainopakkaukset.

7 tai 28 resoriblettia.

Yksittäispakattu läpipainopakkaus: 7 x 1 tai 28 x 1 resoriblettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Mylan AB  
PL 23033  
104 35 Tukholma  
Ruotsi

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

2 mg/0,5 mg: MTnr: 35567

8 mg/2 mg: MTnr: 35568

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25. syyskuuta 2018

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

25.1.2022

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Buprenorphine/Naloxone Mylan 2 mg/0,5 mg sublinguala resoribletter

Buprenorphine/Naloxone Mylan 8 mg/2 mg sublinguala resoribletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Buprenorphine/Naloxone Mylan 2 mg/0,5 mg sublinguala resoribletter

Varje sublingual resoriblett innehåller 2 mg buprenorfin (som hydroklorid) och 0,5 mg naloxon (som hydrokloriddihydrat).

Hjälpämne(n) med känd effekt:

Varje sublingual resoriblett innehåller 39,90 mg laktos.

Varje sublingual resoriblett innehåller 0,18 mg natrium.

Buprenorphine/Naloxone Mylan 8 mg/2 mg sublinguala resoribletter

Varje sublingual resoriblett innehåller 8 mg buprenorfin (som hydroklorid) och 2 mg naloxon (som hydrokloriddihydrat).

Hjälpämne(n) med känd effekt:

Varje sublingual resoriblett innehåller 159,60 mg laktos.

Varje sublingual resoriblett innehåller 0,72 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Sublingual resoriblett

Buprenorphine/Naloxone Mylan 2 mg/0,5 mg

Vita till benvita, runda och bikonvexa tabletter, med skåra på ena sidan och en diameter på cirka 6,5 mm.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

Buprenorphine/Naloxone Mylan 8 mg/2 mg

Vita till benvita, runda och bikonvexa tabletter, med skåra på ena sidan och en diameter på cirka 11,5 mm.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Substitutionsbehandling vid opioidberoende inom ramen för medicinsk, social och psykologisk behandling. Syftet med naloxon som ingrediens är att förhindra intravenöst missbruk.

Behandlingen är avsedd för användning hos vuxna och ungdomar över 15 år, som har samtyckt till behandling mot sitt missbruk.

## 4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen måste ske under överinseende av en läkare med erfarenhet av behandling av opiatberoende/missbruk.

### *Försiktighetsåtgärder innan behandling*

Innan behandlingen startar ska hänsyn tas till typ av opioidberoende (d.v.s. lång- eller kortverkande opioid), tid som gått sedan senaste opioidanvändning samt grad av opioidberoende. För att undvika påskyndande av abstinens ska behandlingen startas med buprenorfin/naloxon eller enbart buprenorfin först när objektiva och tydliga tecken på abstinens uppvisas (påvisat exempelvis med poäng som indikerar mild eller måttlig abstinens på den validerade skalan Clinical Opioid Withdrawal Scale, COWS).

- För patienter som är beroende av heroin eller kortverkande opioider ska första dosen med buprenorfin/naloxon tas först när tecken på abstinens uppträder, men inte tidigare än 6 timmar efter att patienten senast använde opioider.
- För patienter som får metadon: Innan behandlingen med buprenorfin/naloxon inleds måste metadondosen minskas till maximalt 30 mg/dag. Den långa halveringstiden hos metadon bör tas i beaktande när behandlingen med buprenorfin/naloxon påbörjas. Första dosen med buprenorfin/naloxon bör tas först när tecken på abstinens uppträder, men inte tidigare än 24 timmar efter att patienten senast använde metadon. Buprenorfin kan påskynda abstinenssymtom hos patienter som är beroende av metadon.

### Dosering

#### *Inledande behandling*

Den rekommenderade startdosen för vuxna och barn över 15 år är två resoribletter Buprenorphine/Naloxone Mylan 2 mg/0,5 mg. Detta kan uppnås med två Buprenorphine/Naloxone Mylan 2 mg/0,5 mg som engångsdos, som kan upprepas upp till två gånger på dag 1, för att minimera onödiga abstinenssymtom och behålla patienten i behandling. Under behandlingens början rekommenderas daglig övervakning av doseringen för att säkerställa att dosen tas sublingualt på rätt sätt och för att observera patientens reaktion på behandlingen, som vägledning för effektiv dositering baserat på klinisk effekt.

#### *Dosjustering och underhållsbehandling*

Efter induktionsbehandling dag 1 måste patienten snabbt stabiliseras på en adekvat underhållsdos genom titrering till en dos som gör att patienten fortsätter med behandlingen och som förhindrar opioidabstinens. Upprepad utvärdering av patientens kliniska och psykiska status ska ligga till grund för doseringen. Den högsta dagliga engångsdosen ska inte överstiga 24 mg buprenorfin.

Under underhållsbehandling kan man med jämna mellanrum behöva stabilisera patienten på nytt på en ny underhållsdos på grund av förändrade behov hos patienten

#### *Icke-daglig dosering*

Efter att en tillfredställande stabilisering uppnåtts kan doseringsfrekvensen minskas till varannan dag och två gånger den individuellt titrerade dagliga doseringen. Till exempel, en patient som stabiliserats till en daglig dos på 8 mg/2 mg kan ges 16 mg/4 mg varannan dag samt ingen dos varannan dag. Hos vissa patienter kan doseringen minskas till 3 gånger i veckan (t.ex. måndag, onsdag och fredag) efter att en tillfredställande stabilisering har uppnåtts. Dosen på måndagen och onsdagen ska vara dubbelt så hög som den individuellt titrerade dagliga dosen och dosen på fredagen ska vara tre gånger så hög som den

individuellt titrerade dagliga dosen. De övriga dagarna ges ingen dos. Dosen som ges under en dag får dock aldrig överskrida 24 mg. Denna doseringsregim kan vara otillräcklig för patienter som är i behov av titrerade dagliga doser > 8 mg/dag.

#### *Utsättning av läkemedel*

Efter att en tillfredställande stabilisering uppnåtts och om patienten samtycker, kan doseringen gradvis reduceras till en lägre underhållsdos. I vissa gynnsamma fall kan behandlingen avslutas. Tillgängligheten av sublingual resoriblett 2 mg/0,5 mg och 8 mg/2 mg doser medger en nedtitrering av dosen. Patienter som har behov av en lägre buprenorfindos kan använda buprenorfin 0,4 mg sublingual resoriblett. På grund av återfallsrisken bör patienter övervakas efter avslutad behandling.

#### *Byte mellan buprenorfin och buprenorfin/naloxon*

Vid sublingual användning har buprenorfin/naloxon och buprenorfin liknande kliniska effekter och är utbytbara. Innan patienten byter mellan buprenorfin/naloxon och buprenorfin ska dock förskrivande läkare och patient komma överens om ändringen och patienten ska övervakas med tanke på eventuellt behov av förnyad dosjustering.

#### *Byte mellan sublingual resoriblett och film (i tillämpliga fall)*

Patienter som byter mellan buprenorfin/naloxon sublinguala resoribletter och buprenorfin/naloxon film ska börja på samma dos som användes med det tidigare läkemedlet. Dosjusteringar kan dock behövas när man byter mellan olika läkemedel. På grund av den högre relativa biotillgängligheten hos buprenorfin/naloxon film jämfört med buprenorfin/naloxon sublingual resoriblett ska patienter som byter från sublinguala resoribletter till film övervakas avseende överdosering. Patienter som byter från film till sublinguala resoribletter ska övervakas avseende abstinens eller andra tecken på underdosering. I farmakokinetiska studier har man sett att olika styrkor och kombinationer av buprenorfin/naloxon sublingual film inte är bioekvivalenta med buprenorfin/naloxon sublingual resoriblett (se avsnitt 5.2). Vid byte mellan buprenorfin/naloxon film och buprenorfin/naloxon sublingual resoriblett ska patienten övervakas eftersom dosen kan behöva justeras. Att kombinera olika beredningar eller alternerande använda film och sublinguala resoribletter avrådes.

### Särskilda populationer

#### *Äldre*

Säkerheten och effektiviteten hos buprenorfin/naloxon hos äldre patienter över 65 år har inte fastställts. Ingen doseringsrekommendation kan ges.

#### *Nedsatt leverfunktion*

Då farmakokinetiken av buprenorfin/naloxon kan vara förändrad hos patienter med nedsatt leverfunktion rekommenderas en lägre inledande dos och noggrann dositering hos patienter med mild till måttlig leverfunktionsnedsättning. Buprenorfin/naloxon är kontraindicerat hos patienter med svår leverfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.3 och 5.2).

#### *Nedsatt njurfunktion*

Dosen buprenorfin/naloxon behöver inte justeras för patienter med nedsatt njurfunktion. Försiktighet rekommenderas vid dosering av patienter med svår njurinsufficiens (kreatininclearance < 30 ml/min) (se avsnitt 4.4 och 5.2).

#### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för buprenorfin/naloxon för barn och ungdomar under 15 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

### Administreringssätt

Behandlande läkare måste upplysa patienterna om att den sublinguala vägen är den enda effektiva och säkra administreringsvägen för det här läkemedlet (se avsnitt 4.4). Resoribletten ska ligga kvar under tungan till dess att den lösts upp fullständigt. Patienter bör inte svälja eller förtära mat eller dryck innan resoribletten har lösts upp fullständigt.

Dosen kan utgå från flera Buprenorphine/Naloxone Mylan resoribletter av olika styrkor och kan tas i en eller två omgångar. Den andra omgången ska tas omedelbart efter att den första har lösts upp.

### 4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Svår respiratorisk insufficiens.

Svår leverinsufficiens.

Akut alkoholism eller *delirium tremens*.

Samtidig administrering av opioidantagonister (naltrexon, nalmeften) vid behandling av alkohol- eller opioidberoende.

### 4.4 Varningar och försiktighet

#### Felanvändning, missbruk, diversion

Buprenorfin kan felanvändas eller missbrukas likt andra lagliga eller olagliga opioider. Möjliga risker vid felanvändning eller missbruk är överdosering, spridning av blodburna virusinfektioner, lokala och systemiska infektioner, samt andningsdepression och leverskada. Användning av buprenorfin av någon annan än den behandlade patienten kan leda till att nya missbrukare använder buprenorfin som den primära missbrukardrogen vilket kan ske om läkemedlet distribueras illegalt, antingen av den behandlade patienten eller om det inte skyddas mot stöld.

Suboptimal behandling med buprenorfin/naloxon kan föranleda missbruk hos patienten, vilket kan leda till överdos eller avhopp från behandlingen. En patient som är underdoserad med buprenorfin/naloxon kan fortsätta att självmedicinera sina okontrollerade abstinenssymtom med opioider, alkohol eller andra sedativa hypnotika som bensodiazepiner.

För att minimera risken för felanvändning, missbruk eller diversion ska lämpliga försiktighetsåtgärder vidtas när buprenorfin ordineras och dispenserar, såsom att undvika förskrivning av flera påfyllningar tidigt i behandlingen och att genomföra uppföljningsbesök för patienten med klinisk övervakning enligt patientens behov.

Kombinationen av buprenorfin och naloxon i Buprenorphine/Naloxone Mylan är avsedd att avskräcka från felanvändning och missbruk av buprenorfin. Då naloxonet i kombinationstabletten påskyndar abstinens hos individer som är beroende av heroin, metadon eller av andra opioidagonister, är det mindre troligt att Buprenorphine/Naloxone Mylan kommer att leda till intravenös eller intranasal felanvändning.

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

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

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

Risken för andningsdepression finns även när buprenorfin inte används enligt ordination. Dödsfall har även rapporterats då buprenorfin använts samtidigt med andra centralt dämpande substanser som alkohol eller andra opioider. Om buprenorfin administreras till icke-opioidberoende individer som inte är toleranta mot opioiders effekter kan potentiellt dödlig andningsdepression uppstå.

Denna medicinska produkt ska användas med försiktighet hos patienter med astma eller respiratorisk insufficiens (t.ex. kroniskt obstruktiv lungsjukdom, cor pulmonale, minskad respiratorisk reserv, hypoxi, hyperkapni, befintlig andningsdepression eller kyfoskopios (krökning av ryggraden som kan leda till andfäddhet)).

Buprenorfin/naloxon kan orsaka allvarlig, eventuellt dödlig, andningsdepression hos barn och icke-beroende personer vid fall av oavsiktlig eller avsiktlig förtäring. Patienter måste uppmanas att förvara blisterförpackningen säkert, att aldrig öppna blisterförpackningen i förväg och att förvara dem utom räckhåll för barn och andra personer i hushållet, och att inte ta läkemedlet i närvaro av barn. Vid oavsiktlig förtäring eller misstanke om förtäring ska en akutmottagning kontaktas omedelbart.

#### CNS-depression

Buprenorfin/naloxon kan orsaka dåsigthet, särskilt när det tas i kombination med alkohol eller centralt dämpande substanser (som lugnande, sedativa eller hypnotiska läkemedel) (se avsnitt 4.5 och 4.7).

#### Beroende

Buprenorfin är en partiell agonist till  $\mu$ - (my-)opioidreceptorn och kronisk administrering ger opioidberoende. Djurstudier så väl som klinisk erfarenhet har visat att buprenorfin kan leda till beroende, men i lägre grad än en fullständig agonist, t.ex. morfin.

Abrupt avbrytande av behandling rekommenderas ej då det kan resultera i abstinenssyndrom som kan vara fördröjt.

#### Hepatit och leverpåverkan

Fall av akut leverskada har rapporterats hos opioidberoende missbrukare både i kliniska studier och i biverkningsrapporter efter marknadsintroduktion. Spektrat av avvikelser sträcker sig från övergående asymtomatiska ökningar av levertransaminaser till fallrapporter med leversvikt, levernekros, hepatorenalt syndrom, hepatisk encefalopati och dödsfall. I många fall har närvaron av redan befintliga mitokondriella sjukdomar (genetiska sjukdomar, avvikelser av leverenzymmer, virusinfektioner med hepatit B eller hepatit C, alkoholmissbruk, anorexi, samtidig användning av andra potentiella hepatotoxiska mediciner) samt pågående injektionsmissbruk av droger en orsakande eller bidragande roll. Dessa underliggande faktorer måste beaktas innan buprenorfin/naloxon förskrivs samt under behandling. När leverpåverkan misstänks måste ytterligare biologisk och etiologisk utvärdering göras. Beroende på resultaten kan behandlingen avslutas med försiktighet för att förhindra abstinenssymtom och för att förhindra återgång till illegalt drogmissbruk. Om behandlingen fortsätter ska leverfunktionen följas noggrant.

#### Påskyndande av opioidabstinenssyndrom

När behandling med buprenorfin/naloxon inleds måste läkaren vara medveten om den partiella agonistiska profilen för buprenorfin och att den kan utlösa abstinens hos opioidberoende patienter, särskilt om den ges tidigare än 6 timmar efter senaste användningen av heroin eller andra kortverkande opioider, eller om den ges kortare tid än 24 timmar efter senaste dosen av metadon. Patienterna bör noggrant övervakas under övergångsperioden från buprenorfin eller metadon till buprenorfin/naloxon då abstinenssymtom har rapporterats.

För att undvika påskyndande av abstinens bör insättande av buprenorfin/naloxon göras när objektiva tecken på abstinens är uppenbara (se avsnitt 4.2).

Abstinenssymtom kan även ha samband med suboptimal dosering.

#### Nedsatt leverfunktion

Effekterna av nedsatt leverfunktion på farmakokinetiken för buprenorfin och naloxon har utvärderats i en studie efter marknadsintroduktion. Både buprenorfin och naloxon metaboliseras i stor utsträckning i

levern och förhöjda plasmanivåer observerades för både buprenorfin och naloxon hos patienter med måttlig till svår leverfunktionsnedsättning jämfört med hos friska försökspersoner. Patienterna ska övervakas för tecken och symtom på plötslig opioidabstinens, toxicitet eller överdosering orsakad av ökade nivåer av naloxon och/eller buprenorfin.

Leverfunktionstester vid baslinjen samt hepatitserologi rekommenderas innan behandlingen inleds. Patienter med positiv hepatitserologi, som samtidigt behandlas med andra läkemedel (se avsnitt 4.5) och/eller har nedsatt leverfunktion, löper större risk att drabbas av leverskada. Regelbunden övervakning av leverfunktionen rekommenderas (se avsnitt 4.4).

Buprenorfin/naloxon ska användas med försiktighet till patienter med måttlig leverfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.3 och 5.2). Buprenorfin/naloxon är kontraindicerat till patienter med svår leverfunktionsnedsättning.

#### Nedsatt njurfunktion

Den renala eliminationen kan vara förlängd eftersom 30 % av den administrerade dosen utsöndras genom njurarna. Metaboliter av buprenorfin ackumuleras hos patienter med njursvikt. Försiktighet rekommenderas vid dosering till patienter med allvarlig njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance <30 ml/min) (se avsnitt 4.2 och 5.2).

#### CYP3A-hämmare

Läkemedel som hämmar enzymet CYP3A4 kan leda till förhöjda koncentrationer av buprenorfin. En sänkning av dosen buprenorfin/naloxon kan behövas. Dosen av buprenorfin/naloxon ska titreras med försiktighet hos patienter som redan behandlas med CYP3A4-hämmare, då en lägre dos kan vara lämplig hos dessa patienter (se avsnitt 4.5).

#### Klasseffekter

Opioider kan orsaka ortostatisk hypotension hos ej sängbundna patienter.

Opioider kan öka trycket i cerebrospinalvätskan, vilket kan orsaka krampanfall. Opioider bör därför användas med försiktighet hos patienter med huvudskador, intrakraniella skador, eller under andra omständigheter där det cerebrospinala trycket kan öka, eller om patienten tidigare drabbats av krampanfall.

Opioider bör användas med försiktighet hos patienter med hypotension, prostatahypertrofi eller stenosis i urinröret.

Opioidinducerad mios, förändringar av medvetandenivån eller förändringar av smärtförmågan som symptom på sjukdom kan försvåra utvärderingen av patienten, eller komplicera diagnosticeringen eller det kliniska förloppet av samtidiga sjukdomar.

Opioider bör användas med försiktighet hos patienter med myxödem, hypotyreoos eller adrenokortikal insufficiens (t.ex. Addisons sjukdom).

Opioider har visat sig öka trycket i koledokus och bör användas med försiktighet hos patienter med funktionsstörningar i gallgångarna.

Opioider bör administreras med försiktighet till äldre eller funktionsnedsatta patienter.

Samtidig användning av monoaminoxidashämmare (MAOI) kan framkalla en förstärkt effekt av opioider, baserat på erfarenhet av morfin (se avsnitt 4.5).

#### Serotonergt syndrom

Samtidig administrering av Buprenorphine/Naloxone Mylan och andra serotonerga läkemedel, såsom MAO-hämmare, selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) eller tricykliska antidepressiva medel kan resultera i serotonergt syndrom, ett potentiellt livshotande tillstånd (se avsnitt 4.5).

Om samtidig behandling med andra serotonerga medel är kliniskt motiverad, rekommenderas noggrann observation av patienten, särskilt under behandlingsstart och dosökning.

Symtom på serotoninsyndrom kan inkludera förändringar i mental status, autonom instabilitet, neuromuskulära abnormiteter och/eller gastrointestinala symtom.

Om man misstänker serotoninsyndrom bör en dosreduktion eller avbrytande av behandlingen övervägas beroende på svårighetsgraden av symtomen.

#### Sömnrelaterade andningsstörningar

Opioider kan orsaka sömnrelaterade andningsstörningar inklusive central sömnapné (CSA) och sömnrelaterad hypoxemi. Opioidanvändning ökar risken för CSA på ett dosberoende sätt. Överväg att minska den totala opioiddosen hos patienter som har CSA.

#### Buprenorphine/Naloxone Mylan innehåller laktos

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

#### Pediatrisk population

##### Användning hos ungdomar (15–< 18 år)

På grund av avsaknad av data för ungdomar (15–< 18 år) ska patienter i denna åldersgrupp övervakas extra noggrant under behandling.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Buprenorfin/naloxon ska inte tas tillsammans med:

- alkoholhaltiga drycker eller mediciner som innehåller alkohol, då alkohol ökar den sedativa effekten av buprenorfin (se avsnitt 4.7).

Buprenorphine/Naloxone Mylan ska användas med försiktighet när det ges tillsammans med:

- sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel:  
Samtidig användning av sedativa läkemedel, såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel, med opioider ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och död på grund av den additiva CNS-depressiva effekten. Begränsa dosering och duration av samtidig användning (se avsnitt 4.4). Patienter bör varnas om att det är extremt farligt att självadministrera icke-ordinerade bensodiazepiner samtidigt som man tar den här medicinska produkten och bör också förmanas om att endast använda bensodiazepiner samtidigt med denna medicinska produkt om så ordinerats av deras läkare (se avsnitt 4.4).
- andra centralt dämpande substanser, andra opioidderivat (t.ex. metadon, analgetika och hostdämpande medel), vissa antidepressiva, sederande H<sub>1</sub>-receptorantagonister, barbiturater, anxiolytika utöver bensodiazepiner, neuroleptika, klonidin och relaterade substanser. Dessa kombinationer ökar den centrala dämpningen. Den reducerade vakenhetsgraden kan göra att framförande av fordon och användning av maskiner blir riskfylld.



- Det kan dessutom vara svårt att ge adekvat smärtlindring när en fullständig opioidagonist administreras till patienter som tar buprenorfin/naloxon. Det finns därför en risk att överdosera med en fullständig agonist, särskilt vid försök att hantera buprenorfinets delvis agonistiska effekter eller när plasmanivåerna av buprenorfin minskar.
- naltrexon och nalmefen är opioidantagonister som kan blockera de farmakologiska effekterna av buprenorfin. Samtidig användning under behandling med buprenorfin/naloxon är kontraindicerat på grund av den potentiellt farliga interaktion som kan framkalla ett plötsligt utbrott av långvariga och intensiva opioida abstinensbesvär (se avsnitt 4.3).
- CYP3A4-hämmare: En interaktionsstudie med buprenorfin och ketokonazol (en potent hämmare av CYP3A4) resulterade i ökat  $C_{max}$  och AUC (ytan under kurvan) av buprenorfin (ungefär 50 % respektive 70 %) och till en mindre grad av norbuprenorfin. Patienter som får Buprenorphine/Naloxone Mylan ska övervakas noggrant och kan behöva dosreducering i kombination med potenta CYP3A4-hämmare (t.ex. proteashämmare som ritonavir, nelfinavir eller indinavir eller antimykotikum av azoltyp som ketokonazol eller itraconazol, makrolidantibiotika).
- CYP3A4-inducerare: Samtidig användning av CYP3A4-inducerare med buprenorfin kan minska plasmakoncentrationen av buprenorfin, vilket potentiellt kan resultera i en ineffektiv behandling av opioidberoende med buprenorfin. Det rekommenderas att patienter som tar buprenorfin/naloxon följs noggrant om inducerare (t.ex. fenobarbital, karbamazepin, fenytoin, rifampicin) administreras samtidigt. Buprenorfindosen eller CYP3A4-induceraren kan behöva justeras.
- Samtidig användning av monoaminoxidashämmare (MAOI) kan framkalla förstärkt effekt av opioider, baserat på erfarenhet av morfin.
- Serotonerga läkemedel, såsom MAO-hämmare, selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) eller tricykliska antidepressiva läkemedel eftersom risken för serotonergt syndrom, ett potentiellt livshotande tillstånd, ökar (se avsnitt 4.4).

#### 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

##### Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av buprenorfin/naloxon under graviditeten. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd.

I slutet av graviditeten kan buprenorfin framkalla andningsdepression hos det nyfödda barnet även efter en kort behandlingsperiod. Långtidsbehandling med buprenorfin under de tre sista månaderna av graviditeten kan orsaka abstinenssyndrom hos det nyfödda barnet (t.ex. hypertoni, neonatal tremor, neonatal agitation, myoklonus eller konvulsioner). Syndromet fördröjs i generellt från flera timmar till flera dagar efter födseln.

På grund av den långa halveringstiden för buprenorfin bör övervakning av det nyfödda barnet under flera dagar efter förlossning övervägas för att förebygga risken för andningsdepression eller abstinenssyndrom hos nyfödda.

Dessutom bör användningen av buprenorfin/naloxon under graviditet utvärderas av läkaren.

Buprenorfin/naloxon bör tas under graviditeten endast om den potentiella fördelen uppväger den potentiella risken för fostret.

##### Amning

Det är okänt om naloxon utsöndras i bröstmjölk. Buprenorfin och dess metaboliter utsöndras i bröstmjölk. Hos råttor har buprenorfin setts hämma mjölkproduktionen. Amning ska därför avbrytas under behandling med Buprenorphine/Naloxone Mylan.

#### Fertilitet

Djurstudier har visat på en minskning av fertilitet hos honor vid höga doser (systemisk exponering > 2,4 gånger den humana exponeringen vid den högsta rekommenderade dosen på 24 mg buprenorfin, baserat på AUC, se avsnitt 5.3).

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Buprenorfin/naloxon har en mild till måttlig inverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner när det ges till opioidberoende patienter. Produkten kan orsaka dåsighet, yrsel eller nedsatt tankeförmåga, särskilt under behandlingens inledning och under dosjustering. Om det tas tillsammans med alkohol eller centralt dämpande substanser kan effekten sannolikt bli mer uttalad (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Patienter bör varnas för att framföra fordon eller använda farliga maskiner ifall buprenorfin/naloxon påverkar deras förmåga att utföra sådana aktiviteter.

#### **4.8 Biverkningar**

##### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligast förekommande behandlingsrelaterade biverkningarna rapporterade i pivotala kliniska studier var förstoppning och symtom relaterade till abstinens (t.ex. sömnlöshet, huvudvärk, illamående, svettningar och smärta). Vissa rapporter om krampanfall, kräkningar, diarré och förhöjda leverfunktionstester sågs som allvarliga.

##### Biverkningstabell

Tabell 1 visar biverkningarna som rapporterats i pivotala kliniska studier i vilka 342 av 472 patienter (72,5 %) rapporterade behandlingsrelaterade biverkningar, samt biverkningar som rapporterats under uppföljning efter introduktionen på marknaden.

Frekvensen av eventuella biverkningar som anges nedan definieras enligt följande:

Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

**Tabell 1: Behandlingsrelaterade biverkningar som rapporterats i kliniska studier och under uppföljning efter introduktionen på marknaden av buprenorfin/naloxon**

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
<i>Infektioner och infestationer</i>		Influensa Infektion Faryngit Rinit	Urinvägsinfektion Vaginit	
<i>Blodet och lymfsystemet</i>			Anemi Leukocytos Leukopeni Lymfadenopati Trombocytopeni	
<i>Immunsystemet</i>			Överkänslighet	Anafylaktisk chock
<i>Metabolism och nutrition</i>			Minskad aptit Hyperglykemi	

<b>Organsystem</b>	<b>Mycket vanliga</b>	<b>Vanliga</b>	<b>Mindre vanliga</b>	<b>Ingen känd frekvens</b>
			Hyperlipidemi Hypoglykemi	
<i>Psykiska störningar</i>	Sömlöshet	Ångest Depression Minskad libido Nervositet Onormala tankar	Onormala drömmar Agitation Apati Personlighetsförändring Läkemedelsberoende Eufori Fientlighet	Hallucinationer
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Huvudvärk	Migrän Yrsel Hypertoni Parestesi Somnolens	Minnesförlust Hyperkinesi Krampanfall Talrubbing Tremor	Hepatisk encefalopati Svimning
<i>Ögon</i>		Amblyopi Lakrimationstörning	Konjunktivit Mios	
<i>Öron och balansorgan</i>				Yrsel
<i>Hjärtat</i>			Angina pectoris Bradykardi Hjärtinfarkt Palpitation Takykardi	
<i>Blodkärl</i>		Hypertension Vasodilatation	Hypotoni	Ortostatisk hypotoni
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>		Hosta	Astma Dyspné Gäspningar	Bronkospasm Andningsdepression
<i>Magtarmkanalen</i>	Förstoppning Illamående	Buksmärtor Diarré Dyspepsi Flatulens Kräkningar	Ulcerös stomatit Missfärgning av tungan	
<i>Lever och gallvägar</i>				Hepatit Akut hepatit Gulsot Levernekros Hepatorenalt syndrom
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	Svettningar	Klåda Utslag Urtikaria	Akne Alopeci Exfoliativ dermatit Torr hud Hudknutor	Angioödem
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>		Ryggsmärtor Artralgi Muskelspasmer Myalgi	Artrit	
<i>Njurar och urinvägar</i>		Urinabnormalitet	Albuminuri Dysuri Hematuri	

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
			Njursten Urinretention	
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>		Impotens	Amenorré Ejakulationsstörningar Menorragi Metrorragi	
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	Abstinenssyndrom	Asteni Bröstsmärtor Frossa Feber Sjukdomskänsla Smärtor Perifera ödem	Hypotermi	Abstinenssyndrom hos nyfödda (se avsnitt 4.6)
<i>Undersökningar</i>		Onormalt leverfunktionstest Viktminskning	Ökning av blodkreatinin	Ökning av transaminaser
<i>Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer</i>		Skada	Värmeslag	

#### Beskrivning av utvalda biverkningar

Vid intravenöst missbruk har vissa biverkningar förknippats med missbruket snarare än med läkemedlet, bl.a. har lokala reaktioner, ibland septiska (abscess, celluliter) och potentiellt allvarlig akut hepatit och andra infektioner som pneumoni och endokardit rapporterats (se avsnitt 4.4).

Hos patienter med ett påtagligt drogberoende kan inledande administrering av buprenorfin ge ett drogabstinenssyndrom liknande det som förknippas med naloxon (se avsnitt 4.2 och 4.4).

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

### Symtom

Andningsdepression till följd av dämpning av centrala nervsystemet är det huvudsakliga symtom som kräver behandling vid överdos, eftersom det kan leda till andningsstillestånd och död. Tecken på överdosering kan också vara somnolens, amblyopi, mios, hypotension, illamående, kräkningar och/eller talstörningar.

### Hantering

Allmänna stödjande åtgärder vidtas inklusive noggrann övervakning av patientens respiratoriska och kardiella status. Symtomatisk behandling av andningsdepression och allmänna intensivvårdande

åtgärder ska sättas in. Öppna luftvägar och andningshjälp eller ventilationskontroll måste säkerställas. Patienten ska flyttas till en miljö med fullständiga resurser för återupplivning.

Om patienten kräks måste åtgärder vidtas för att förhindra aspiration av kräkningen.

Användning av en opioidantagonist (dvs. naloxon) rekommenderas trots den måttliga effekten den kan ha för att häva andningssymtomen orsakade av buprenorfin jämfört med dess effekt på opioider med fullständig agonistisk effekt.

Om naloxon används bör den långa verknings tiden för buprenorfin beaktas när det ska beslutas om hur lång tid som behövs för behandling och medicinsk övervakning för att häva effekterna vid en överdos. Naloxon kan ha en snabbare clearance än buprenorfin, vilket möjliggör att tidigare kontrollerade överdossymtom för buprenorfin återkommer. Det kan därför vara nödvändigt med en kontinuerlig infusion. Om infusion inte är möjligt kan det krävas upprepade doser av naloxon. Pågående intravenösa infusionshastigheter bör titreras enligt patientens reaktion.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga läkemedel med verkan på nervsystemet, medel vid behandling av beroendetillstånd, ATC-kod: N07BC51.

#### Verkningsmekanism

Buprenorfin är en partiell opioidagonist/antagonist som binder till  $\mu$  och  $\kappa$  (kappa-) opioida receptorer i hjärnan. Dess verksamtet inom opioid underhållsbehandling tillskrivs den långsamt reversibla kopplingen till  $\mu$ -opioida receptorer, som under en förlängd period kan minimera drogbehovet hos missbrukande patienter.

Takeffekten hos opioidagonister observerades i kliniskt farmakologiska studier hos opioidberoende personer.

Naloxon är en antagonist till  $\mu$ -opioida receptorer. När det administreras peroralt eller sublingualt i normala doser till patienter som går igenom opioidabstinens uppvisar naloxon små eller inga farmakologiska effekter på grund av dess nästan totala förstapassagemetabolism. När det administreras intravenöst till opioidberoende personer ger förekomsten av naloxon i Buprenorphine/Naloxone Mylan dock påtagliga opioida antagonistiska effekter samt opioidabstinens och förhindrar därmed intravenöst missbruk.

#### Klinisk effekt och säkerhet

Effekt- och säkerhetsdata för buprenorfin/naloxon kommer primärt från en ettårsstudie, som omfattade en 4-veckors randomiserad, dubbelblind jämförelse av buprenorfin/naloxon, buprenorfin och placebo följt av en 48-veckors säkerhetsstudie av buprenorfin/naloxon. I denna studie randomiserades 326 heroinberoende försökspersoner till antingen 16 mg buprenorfin/naloxon per dag, 16 mg buprenorfin per dag eller placebo. För de försökspersoner som randomiserades till någon av de aktiva behandlingarna inleddes doseringen med 8 mg buprenorfin dag 1, följt av 16 mg (två 8 mg) buprenorfin dag 2. Dag 3 växades de som randomiserats till buprenorfin/naloxon över till kombinationstabletten. Försökspersonerna besökte dagligen kliniken (måndag till fredag) för utvärdering av dosering och effekt. "Ta hem" doser tillhandahölls för veckosluten. Den primära studiejämförelsen var att undersöka effekten av vardera buprenorfin och buprenorfin/naloxon jämfört med placebo. Andelen av de tre urinprov som togs varje vecka som var negativa avseende opioider som inte ingick i studien var statistiskt sett högre för både buprenorfin/naloxon jämfört med placebo ( $p < 0,0001$ ) och buprenorfin jämfört med placebo ( $p < 0,0001$ ).

I en dubbelblind, dubbel-dummy, parallellgruppsstudie, som jämförde en etanollösning av buprenorfin med en fullständig agonist som aktiv kontroll, randomiserades 162 försökspersoner till att erhålla den sublinguala etanollösningen av buprenorfin 8 mg/dag (en dos som på ett ungefär motsvarar 12 mg/dag av buprenorfin/naloxon) eller två relativt låga doser av aktiv kontroll, varav en var låg nog att agera som alternativ till placebo, under en 3 till 10 dagars induktionsfas, en 16 veckor lång underhållsfas och en 7 veckor lång avgiftningsfas. Buprenorfin titrerades till en underhållsdos dag 3. Aktiva kontrolldoser titrerades mer gradvis. Baserat på kvarstående i behandling och andelen av de tre urinprov som togs varje vecka, som var negativa avseende opioider som inte ingick i studien, var buprenorfin mer effektiv än den lägre kontrolldosen i att behålla heroinmissbrukare i behandling och att reducera deras användning av opioider under behandlingen. Effekten av 8 mg buprenorfin per dag var jämförbar med den måttligt aktiva kontrollen, men ekvivalens kunde inte påvisas.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Buprenorfin

#### *Absorption*

Vid peroral intag genomgår buprenorfin förstapassagemetabolism med N-dealkylering och glukuronkonjugering i tunntarm och lever. Peroral användning av detta läkemedel är därför olämpligt. Maximala plasmakoncentrationer uppnås 90 minuter efter sublingual administrering. Plasmanivåer av buprenorfin ökar med den ökade sublinguala dosen av buprenorfin/naloxon. Både  $C_{max}$  och AUC för buprenorfin ökade med ökad dos (i intervallet 4–16 mg), även om ökningen var proportionellt lägre än dosökningen.

**Tabell 2. Genomsnittliga farmakokinetiska parametrar för buprenorfin**

Farmakokinetisk parameter	Buprenorphine/Naloxone Mylan 4 mg	Buprenorphine/Naloxone Mylan 8 mg	Buprenorphine/Naloxone Mylan 16 mg
$C_{max}$ ng/ml	1,84 (39)	3,0 (51)	5,95 (38)
AUC <sub>0-48</sub> timme ng/ml	12,52 (35)	20,22 (43)	34,89 (33)

**Tabell 3. Förändring av farmakokinetiska parametrar hos buprenorfin/naloxon film administrerad sublinguallt eller buckalt jämfört med buprenorfin/naloxon sublinguallt resoriblett**

Dos	Farmakokinetisk parameter	Ökning av buprenorfin			Farmakokinetisk parameter	Ökning av naloxon		
		Film sublinguallt jämfört med resoriblett sublinguallt	Film buckalt jämfört med resoriblett sublinguallt	Film buckalt jämfört med film sublinguallt		Film sublinguallt jämfört med resoriblett sublinguallt	Film sublinguallt jämfört med resoriblett sublinguallt	Film sublinguallt jämfört med resoriblett sublinguallt
2 × 2 mg/0,5 mg	$C_{max}$	22 %	25 %	-	$C_{max}$	-	-	-
	AUC <sub>0-senast</sub>	-	19 %	-	AUC <sub>0-senast</sub>	-	-	-
2 × 2 mg/0,5 mg	$C_{max}$	-	21 %	21 %	$C_{max}$	-	17 %	21 %
	AUC <sub>0-senast</sub>	-	23 %	16 %	AUC <sub>0-senast</sub>	-	22 %	24 %
1 × 8 mg/2 mg	$C_{max}$	28 %	34 %	-	$C_{max}$	41 %	54 %	-
	AUC <sub>0-senast</sub>	20 %	25 %	-	AUC <sub>0-senast</sub>	30 %	43 %	-
1 × 12 mg/3mg	$C_{max}$	37 %	47 %	-	$C_{max}$	57 %	72 %	9 %
	AUC <sub>0-senast</sub>	21 %	29 %	-	AUC <sub>0-senast</sub>	45 %	57 %	-

1 × 8 mg/2 mg plus 2 × 2 mg/0,5 mg	C <sub>max</sub>	-	27 %	13 %	C <sub>max</sub>	17 %	38 %	19 %
	AUC <sub>0-senast</sub>	-	23 %	-	AUC <sub>0-senast</sub>	-	30 %	19 %

Anm. 1. ”-” betyder ingen förändring när 90 % konfidensintervall för geometriska medelkvoter för C<sub>max</sub> och AUC<sub>0-senast</sub> ligger inom 80 % till 125 %.

Anm. 2. Det saknas data för film med styrkan 4 mg/1 mg; dess sammansättning är proportionell med filmen med styrka 2 mg/0,5 mg och storleken är densamma som för filmen 2 × 2 mg/0,5 mg.

#### *Distribution*

Absorptionen av buprenorfin följs av en snabb distributionsfas (med en halveringstid för distribution på 2 till 5 timmar).

Buprenorfin är starkt lipofilt vilket leder till snabb penetrering av blod-hjärnbarriären.

Buprenorfin är till cirka 96 % proteinbundet, främst till alfa- och betaglobulin.

#### *Metabolism*

Buprenorfin metaboliseras främst genom N-dealkylering via mikrosomalt CYP3A4 i levern.

Modersubstansen och den primära dealkylerade metaboliten, norbuprenorfin, genomgår därefter glukoronidering. Norbuprenorfin binder till opioidreceptorer *in vitro*. Det är dock inte känt om norbuprenorfin bidrar till den totala effekten av buprenorfin/naloxon.

#### *Eliminering*

Elimineringen av buprenorfin är bi- eller tri-exponentiell och har en genomsnittlig halveringstid i plasma på 32 timmar.

Buprenorfin utsöndras i feces (ca 70 %) genom gallutsöndring av de glukuronkonjugerade metaboliterna, medan resten (ca 30 %) utsöndras i urinen.

#### *Linjäritet/icke-linjäritet*

C<sub>max</sub> och AUC för buprenorfin ökar linjärt med ökande dos (i intervallet 4 till 16 mg), även om ökningen inte är direkt dosproportionell.

### Naloxon

#### *Absorption och distribution*

Efter sublingual administrering av buprenorfin/naloxon är plasmakoncentrationerna av naloxon låga och minskar snabbt. De genomsnittliga högsta plasmakoncentrationerna av naloxon var för låga för att bedöma dosproportionalitet.

Naloxon påverkar inte farmakokinetiken för buprenorfin. Både buprenorfin sublingual resoriblett och buprenorfin/naloxon sublingual film ger liknande plasmakoncentrationer av buprenorfin.

#### *Distribution*

Naloxon är till cirka 45 % proteinbundet, främst till albumin.

#### *Metabolism*

Naloxon metaboliseras i levern, primärt genom glukuronidkonjugering, och utsöndras via urinen.

Naloxon undergår direkt glukuronidering till naloxon-3-glukoronid, samt N-dealkylering och reduktion av 6-oxo-gruppen.

#### *Eliminering*

Naloxon utsöndras i urinen, med en genomsnittlig halveringstid i plasma på mellan 0,9 och 9 timmar.

### Särskilda populationer

## Äldre

Inga farmakokinetiska data finns tillgängliga för äldre patienter.

## Nedsatt njurfunktion

Renal eliminering spelar en relativt liten roll (ca 30 %) för buprenorfin/naloxons totala clearance. Det krävs inga dosjusteringar baserade på njurfunktion men försiktighet rekommenderas vid dosering till patienter med svår njurfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.3).

## Nedsatt leverfunktion

Effekterna av nedsatt leverfunktion på farmakokinetiken för buprenorfin och naloxon har utvärderats i en studie efter marknadsföring.

**Tabell 4** sammanfattar resultaten av en klinisk prövning där exponeringen för buprenorfin och naloxon efter administrering av buprenorfin/naloxon 2,0/0,5 mg som sublingual resorbibelt mättes hos friska försökspersoner och hos försökspersoner med olika grad av nedsatt leverfunktion.

<b>Tabell 4. Effekter av nedsatt leverfunktion på farmakokinetiska parametrar för buprenorfin och naloxon efter administrering av buprenorfin/naloxon (förändring jämfört med hos friska försökspersoner)</b>			
<b>PK-parameter</b>	<b>Lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh Klass A) (n=9)</b>	<b>Måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh Klass B) (n=8)</b>	<b>Svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh Klass C) (n=8)</b>
<b>Buprenorfin</b>			
$C_{max}$	1,2-faldig ökning	1,1-faldig ökning	1,7-faldig ökning
$AUC_{senast}$	Lika som kontroll	1,6-faldig ökning	2,8-faldig ökning
<b>Naloxon</b>			
$C_{max}$	Lika som kontroll	2,7-faldig ökning	11,3-faldig ökning
$AUC_{senast}$	0,2-faldig ökning	3,2-faldig ökning	14,0-faldig ökning

Sammantaget ökade plasmaexponeringen av buprenorfin ungefär 3-faldigt hos patienter med svår leverfunktionsnedsättning, medan plasmaexponeringen av naloxon ökade 14-faldigt hos patienter med svår leverfunktionsnedsättning.

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Kombinationen av buprenorfin och naloxon har studerats i akuta och upprepade (upp till 90 dagar hos råttor) toxicitetsstudier hos djur. Ingen synergistisk toxicitetsförstärkning har observerats. Biverkningar baserades på den kända farmakologiska aktiviteten hos opioid-agonist- och/eller antagonistsubstanter.

Kombinationen (4:1) av buprenorfinhydroklorid och naloxonhydroklorid var inte mutagen i ett bakteriellt mutationstest (Ames test) och var inte klastogen i ett cytogenetiskt *in vitro* test av humana lymfocyter eller i ett intravenöst mikrokärntest hos råttor.

Reproduktionsstudier med peroral administrering av buprenorfin:naloxon (ratio 1:1) tyder på att embryotalitet förekom hos råttor vid förekomst av toxicitet hos moderdjuret för alla doser. Den lägsta dosen som studerades representerade en exponeringsmultipel av 1 gång för buprenorfin och 5 gånger för naloxon vid den maximala terapeutiska dosen för människa beräknad på mg/m<sup>2</sup> basis. Ingen utvecklingstoxicitet observerades hos kanin vid doser som var toxiska för moderdjuret. Teratogenicitet har heller inte observerats hos vare sig råttor eller kanin. Ingen peri-postnatal studie har genomförts med buprenorfin/naloxon. Maternell peroral administrering av höga doser buprenorfin under dräktighet och laktation resulterade dock i svår nedkomst (möjligen som ett resultat av den sederande effekten av



buprenorfin), hög neonatal mortalitet och en måttlig fördröjning i utvecklingen av några neurologiska funktioner ("surface righting reflex" och reaktion vid oväntade yttre stimuli) hos neonatala råttor.

Administrering av buprenorfin/naloxon tillsammans med föda till råttor vid dosnivåer på 500 ppm eller mer gav en minskning av fertiliteten, som visades genom minskad befruktningstakt hos honor. En dos på 100 ppm administrerad tillsammans med föda (uppskattad exponering ungefär 2,4 gånger för buprenorfin vid en human dos på 24 mg buprenorfin/naloxon baserat på AUC, plasmanivåer av naloxon var inte detekterbara hos råttor) hade ingen negativ effekt på fertiliteten hos honor.

En karcinogenicitetsstudie med buprenorfin/naloxon utfördes på råttor med doserna 7 mg/kg/dag, 30 mg/kg/dag och 120 mg/kg/dag, med uppskattade exponeringsmultipler på 3 gånger till 75 gånger, baserat på en human daglig dos om 16 mg sublinguallt, beräknad på mg/m<sup>2</sup> basis). Statistiskt signifikanta öknings av incidensen för godartad testikulärt interstitiellt (Leydigs) celladenom observerades i alla doseringsgrupperna.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Laktosmonohydrat

Mannitol

Majsstärkelse

Povidon (K=29,7)

Citronsyramonohydrat

Natriumcitrat

Magnesiumstearat

Acesulfamkalium

Citronsmakämne (innehåller: smakämnen, maltodextrin, akaciagummi)

Limesmakämne (innehåller: smakämnen, maltodextrin, akaciagummi)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 30 °C.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Blisterförpackningar av OPA/Al/PVC//Al.

7 eller 28 sublinguala resoribletter.

Endosblister med 7 x1 eller 28 x 1 sublinguala resoribletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Mylan AB  
Box 23033  
104 35 Stockholm

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

2 mg/0,5 mg: 35567  
8 mg/2 mg: 35568

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 25.9.2018

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

25.1.2022