

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

[5 mikrog/tunti:]

Yksi depotlaastari sisältää 5 mg buprenorfiinia. Vaikuttavan aineen sisältävä pinta-ala on 6,25 cm², ja siitä vapautuu nimellisesti 5 mikrogrammaa buprenorfiinia tunnissa 7 päivän ajan.

[10 mikrog/tunti:]

Yksi depotlaastari sisältää 10 mg buprenorfiinia. Vaikuttavan aineen sisältävä pinta-ala on 12,5 cm², ja siitä vapautuu nimellisesti 10 mikrogrammaa buprenorfiinia tunnissa 7 päivän ajan.

[20 mikrog/tunti:]

Yksi depotlaastari sisältää 20 mg buprenorfiinia. Vaikuttavan aineen sisältävä pinta-ala on 25 cm², ja siitä vapautuu nimellisesti 20 mikrogrammaa buprenorfiinia tunnissa 7 päivän ajan.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depotlaastari

[5 mikrog/tunti:]

Suorakaiteen muotoinen, beige depotlaastari, jossa pyöristetyt kulmat ja sinisellä värillä merkintä ”Buprenorphin” ja ”5 µg/h”.

[10 mikrog/tunti:]

Suorakaiteen muotoinen, beige depotlaastari, jossa pyöristetyt kulmat ja sinisellä värillä merkintä ”Buprenorphin” ja ”10 µg/h”.

[20 mikrog/tunti:]

Suorakaiteen muotoinen, beige depotlaastari, jossa pyöristetyt kulmat ja sinisellä värillä merkintä ”Buprenorphin” ja ”20 µg/h”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

Buprenorphine Glenmark ei sovi akuutin kivun hoitoon.

Buprenorphine Glenmark on tarkoitettu aikuisille.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Vähintään 18-vuotiaat potilaat:

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

Titraus

Buprenorphine Glenmark -hoidon aloitusvaiheessa potilas saattaa tarvita lyhytvaikutteisia vara-analgeetteja (ks. kohta 4.5) tarpeen mukaan, kunnes Buprenorphine Glenmark -hoidon analgeettinen teho saavutetaan.

Buprenorphine Glenmark -annosta voidaan titrata suuremmaksi käyttöaiheen mukaisesti 3 päivän kuluttua, jolloin kunkin annoksen maksimivaikutus on saavutettu. Tämän jälkeen annosta voidaan titrata suuremmaksi kipulääkityksen lisäämistarpeen ja potilaan analgeettisen vasteen perusteella.

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

Buprenorphine Glenmark -depotlaastari vaihdetaan seitsemän päivän välein.

Hoidon kesto

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

Hoidon lopettaminen

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

Siirtyminen muista opioideista

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

Erityisryhmät

Iäkkäät

Buprenorphine Glenmark -annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille.

Munuaisten vajaatoiminta

Buprenorphine Glenmark -annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

Maksan vajaatoiminta

Buprenorfiini metaboloituu maksassa. Sen vaikutuksen voimakkuus ja kesto saattavat muuttua, jos

potilaan maksatoiminta on heikentynyt. Näin ollen maksan vajaatoimintapotilaita tulee seurata tarkoin Buprenorphine Glenmark -hoidon aikana.

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

Pediatriset potilaat

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

Antotapa

Antoreitti

Depotlaastaria käytetään 7 päivän ajan.

Laastaria ei saa jakaa tai leikata paloiksi.

Laastaria ei saa käyttää, jos yksittäispakkauksen sinetti on rikkoutunut.

Depotlaastareiden kiinnitys iholle

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

Jos laastarin kiinnityspaikka tulee puhdistaa, tähän tulee käyttää vain puhdasta vettä. Saippuota, alkoholia, öljyä, ihovoiteita tai hankaavia aineita ei saa käyttää. Ihon tulee olla täysin kuiva ennen laastarin kiinnittämistä. Buprenorphine Glenmark -depotlaastari kiinnitetään iholle heti, kun se on otettu sinetöidystä annospussista. Suojakalvo poistetaan, ja depotlaastari kiinnitetään iholle painamalla sitä tiukasti kämmenellä ihoa vasten noin 30 sekunnin ajan. Samalla varmistetaan, että laastari on koko pinta-alaltaan ja etenkin reunoiltaan kiinnittynyt ihoon. Jos laastarin reunat alkavat irrota ihosta, ne voidaan kiinnittää uudelleen ihoon sopivalla ihoteipillä, jotta laastari pysyy paikallaan 7 päivän ajan.

Laastaria käytetään yhtäjaksoisesti 7 päivän ajan.

Kylpeminen, uiminen tai suihkussa käynti eivät vaikuta laastariin. Jos laastari irtoaa, sen tilalle tulee laittaa uusi laastari, jota käytetään 7 päivän ajan.

Kuume / ulkoiset lämmönlähteet:

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

4.3 Vasta-aiheet

Vasta-aiheinen seuraavissa tilanteissa:

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- opioidiriippuvaiset potilaat tai huumevieroituksen hoito
- tilanteet, joissa hengityskeskus ja hengitystoiminta ovat vaikeasti lamaantuneet tai saattavat lamaantua vaikeasti

- potilaat, jotka käyttävät MAO-estäjiä tai ovat käyttäneet niitä edeltävien kahden viikon aikana (ks. kohta 4.5)
- myasthenia gravis -potilaat
- potilaat, joilla on delirium tremens.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

Buprenorfiini voi alentaa kohtauskynnystä potilailla, joilla on aiemmin esiintynyt kouristuskohtauksia.

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

Koska CYP3A4-estäjät voivat suurentaa buprenorfiinipitoisuuksia (ks. kohta 4.5), aiempaa CYP3A4-estäjähoitoa saavien potilaiden Buprenorphine Glenmark -annosta on titrattava varovasti, sillä pienempi annos saattaa riittää näille potilaille.

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

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

Muiden opioidien tavoin buprenorfiini voi aiheuttaa pitkäaikaiskäytössä fyysistä riippuvuutta. Jos vieroitusoireita esiintyy, ne ovat yleensä lieviä, alkavat 2 päivän kuluttua ja kestävät enintään 2 viikkoa. Vieroitusoireita ovat agitaatio, ahdistuneisuus, hermostuneisuus, unettomuus, hyperkinesia, vapina ja ruoansulatuskanavan oireet.

Urheilijoiden tulee ottaa huomioon, että tämä lääke saattaa doping-testissä johtaa positiiviseen reaktioon.

Rauhoittavien lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien tai vastaavien lääkeaineiden, samanaikaiseen käyttöön liittyvä riski:

Buprenorphine Glenmark -valmisteen ja rauhoittavien lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien tai vastaavien lääkeaineiden, samanaikainen käyttö voi johtaa sedaatioon, hengityslamaan, koomaan ja kuolemaan. Näiden riskien takia tällaisia rauhoittavia lääkkeitä saa määrätä samanaikaisesti vain sellaisille potilaille, joille muut hoitovaihtoehdot eivät ole mahdollisia. Jos Buprenorphine Glenmark -valmistetta päätetään määrätä samanaikaisesti rauhoittavien lääkkeiden kanssa, on käytettävä pienintä tehokasta annosta lyhimmän mahdollisen ajan.

Potilaita on seurattava tarkasti hengityslaman ja sedaation merkkien ja oireiden varalta. Potilaita ja heidän hoitajiaan on myös kehoitettava huomioimaan nämä oireet (ks. kohta 4.5).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

Muiden lääkeaineiden vaikutus buprenorfiinin farmakokinetiikkaan:

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

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

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

Buprenorfiinin ja CYP3A4-indusorien välisiä yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.

Buprenorfiinin ja entsyymi-indusorien (kuten fenobarbitaalin, karbamatsapiinin, fenytoiinin ja rifampisiinin) samanaikainen käyttö saattaa johtaa puhdistuman suurenemiseen ja siten tehon heikkenemiseen.

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

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset:

Buprenorfiinia tulee käyttää varoen seuraavien aineiden kanssa:

Muut keskushermoston toimintaa lamaavat aineet: muut opioidijohdokset (esim. morfiinia, dekstropropoksifeenia, kodeiinia, dekstrometorfaania tai noskapiinia sisältävät kipu- ja yskänlääkkeet). Tietty masennuslääkkeet, sedatiiviset H_1 -reseptorin antagonistit, alkoholi, anksiolyytit, neuroleptit, klonidiini ja sen sukuiset aineet. Nämä yhdistelmät voimistavat buprenorfiinin keskushermoston toimintaa lamaavaa vaikutusta. Bentsodiatsepiinit: Yhdistelmä saattaa voimistaa sentraalista hengityslamaa (ks. kohta 4.4).

Tyypillisinä analgeettisina annoksina buprenorfiinin on kuvattu toimivan puhtaana myyreseptorien agonistina. Buprenorfiinin kliinisissä tutkimuksissa puhtaita myyopioidiagonisteja saaneet tutkimushenkilöt (enintään 90 mg morfiinia suun kautta tai tätä vastaava lääkemäärä vuorokaudessa) siirtyivät buprenorfiinihoitoon. Vieroitusoireita tai opioidivieroituksen oireita ei raportoitu tutkimushenkilöiden siirtyessä aiemmin käyttämästään opioidista buprenorfiinihoitoon (ks. kohta 4.4).

Rauhoittavat lääkkeet, kuten bentsodiatsepiinit tai vastaavat lääkeaineet:

Additiivisen keskushermostoa lamaavan vaikutuksen vuoksi opioidien samanaikainen käyttö rauhoittavien lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien tai vastaavien lääkeaineiden, kanssa suurentaa sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman riskiä. Samanaikaisen käytön annosta ja kestoa on rajoitettava (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

Buprenorfiinin käyttö suurina annoksina raskauden loppuvaiheessa saattaa aiheuttaa vastasyntyneelle hengityslamaa, vaikka käyttö olisi ollut lyhytaikaista. Buprenorfiinin pitkittynyt käyttö voi aiheuttaa vastasyntyneelle opioidivieroitusoireyhtymän.

Siksi buprenorfiinia ei tule käyttää raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä tehokasta ehkäisyä.

Imetys

Buprenorfiini erittyy ihmisen rintamaitoon. Rotilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että buprenorfiini saattaa estää maidonerityksen. Olemassa olevat farmakokineettiset/toksikologiset tiedot

eläintutkimuksista ovat osoittaneet buprenorfiinin erittyvän rintamaitoon (ks. kohta 5.3). Näin ollen buprenorfiinin käyttöä tulee välttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

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

4.8 Haittavaikutukset

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

Seuraavia haittavaikutuksia on esiintynyt:

<u>Elinjärjestelmä</u> <u>MedDRA</u>	<u>Hyvin yleinen</u> (≥ 1/10)	<u>Yleinen</u> (≥ 1/100, < 1/10)	<u>Melko harvinainen</u> (≥ 1/1 000, < 1/100)	<u>Harvinainen</u> (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	<u>Hyvin harvinainen</u> (< 1/10 000)	<u>Tuntematon</u> (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
<u>Immuunijärjestelmä</u>			Yliherkkyys	Anafylaktinen reaktio		Anafylaktoidinen reaktio
<u>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</u>		Ruokahaluttomuus		Elimistön kuivuminen		
<u>Psyykkiset häiriöt</u>		Sekavuus, masennus, unettomuus, hermostuneisuus, ahdistuneisuus	Unihäiriöt, levottomuus, agitaatio, euforinen mieliala, mielialan horjuvuus, aistiharhat, aggressio, painajaiset, sukupuolivietin heikkeneminen	Psykoottinen häiriö	Lääke-riippuvuus, mielialan vaihtelut	Depersonalisaatio
<u>Hermosto</u>	Päänsärky, huimaus, uneliaisuus	Vapina	Sedaatio, makuhäiriöt, dysartria, hypestesia,	Tasapainohäiriöt, puheen häiriöt	Tahattomat lihas-supistukset	Kouristukset

			muistin heikkeneminen, migreeni, pyörtyminen, epänormaali koordinaatio, keskittymiskyvyn häiriöt, parestesiat			
<u>Silmät</u>			Kuiva-silmäisyys, näön hämärtyminen	Näköhäiriöt, silmäluomien turvotus, mioosi		
<u>Kuulo ja tasapaino-elin</u>			Tinnitus, kiertoahuimaus		Korvakipu	
<u>Sydän</u>			Sydämen-tykytys, takykardia	Angina pectoris		
<u>Verisuonisto</u>			Hypotensio, verenkierto-kollapsi, hypertensio, kasvojen punoitus	Vaso-dilataatio, ortostaat-tinen hypotensio		
<u>Hengitys-elimet, rintakehä ja välrikarsina</u>		Hengen-ahdistus	Yskä, hengityksen vinkuminen, hikka	Hengitys-lama, hengitysvaja-us, astman pahene-minen, hyper-ventilaatio, nuha		
<u>Ruoan-sulatus-elimistö</u>	Ummetus, pahoin-vointi, oksentelu	Vatsakipu, ripuli, dyspepsia, suun kuivuminen	Ilmavaivat	Nielemis-vaikkeudet, ileus		Divertiku-liitti
<u>Maksa ja sappi</u>						Sappikivi-kohtaus
<u>Iho ja ihonalainen kudos</u>	Kutina, eryteema	Ihottuma, hikoilu, eksanteema	Ihon kuivuus, urtikaria, kosketus-ihottuma	Kasvojen turvotus	Märkä-rakkulat, vesikkelit	
<u>Luusto, lihakset ja sidekudos</u>		Lihash- heikkous	Lihaskipu, lihas-kouristukset			
<u>Munuaiset ja virtsatie</u>			Virtsainkontine nssi, virtsaumpi, virtsantulon viipyminen			
<u>Sukupuoli-elimet ja rinnat</u>				Erektio-häiriö, sukupuolitoi		

				mintojen häiriöt		
<u>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</u>	Kiinnityskohdan reaktio ¹	Väsymys, asteniatilat, perifeerinen turvotus	Uupumus, kuume, jäykkyys, turvotus, vieroitusoireyhtymä, kiinnityskohdan dermatiitti*, rintakipu	Influenssan kaltaiset oireet		Vastasyntyneen lääkevieroituksen soireyhtymä
<u>Tutkimukset</u>			ALAT-arvojen suureneminen, painon lasku			
<u>Vammat ja myrkytykset</u>			Tapaturmaiset vammat, kaatuminen			

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

¹ Sisältää kiinnityskohdan punoituksen, kiinnityskohdan turvotuksen, kiinnityskohdan kutinan ja kiinnityskohdan ihottuman.

Buprenorfiinin käytön yhteydessä fyysisen riippuvuuden riski on pieni. Vieroitusoireiden kehittyminen buprenorfiinihoidon lopettamisen jälkeen on epätodennäköistä. Tämä saattaa johtua siitä, että buprenorfiini irtoaa hyvin hitaasti opioidireseptoreista ja plasman buprenorfiinipitoisuudet alenevat vähitellen (yleensä 30 tunnin kuluessa viimeisen laastarin irrottamisesta). Buprenorfiinihoidon pitkäaikaisen käytön jälkeen opioidivieroituksen kaltaisten vieroitusoireiden mahdollisuutta ei kuitenkaan voida täysin sulkea pois. Tällaisia oireita ovat agitaatio, ahdistuneisuus, hermostuneisuus, unettomuus, hyperkinesia, vapina ja ruoansulatuskanavan oireet.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

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

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

Buprenorfiinin vaikutukset voidaan kumota spesifisellä opioidiantagonistilla, kuten naloksonilla, vaikkakaan naloksoni ei ehkä ole yhtä tehokas kumoamaan buprenorfiinin vaikutuksia kuin muiden μ -opioidiantagonistien. Jatkuva laskimonsisäinen naloksonihoito aloitetaan tavanomaisilla annoksilla, mutta suurempia annoksia voidaan tarvita.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

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

Valmisteen teho on osoitettu seitsemässä faasin III tutkimuksessa, jotka ovat kestäneet enintään 12 viikkoa, ja ne on tehty potilailla, joilla on ollut erilaisia ei-maligneja kiputiloja. Mukana oli potilaita, joilla oli keskivaikeita ja vaikeita nivelrikko- ja selkäkipuja. Buprenorfiinihoidolla saatiin kliinisesti merkittävä kivunlievitys (n. 3 pistettä BS-11-mittarilla) ja merkittävästi tehokkaampi kivunlievitys kuin lumelääkkeellä.

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

5.2 Farmakokinetiikka

On näyttöä siitä, että aineella on enterohepaattista kiertoa.

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

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

Imeytyminen:

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

Kiinnityskohta:

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

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

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

Jakautuminen:

Buprenorfiini sitoutuu plasman proteiineihin noin 96-prosenttisesti.

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

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

Biotransformaatio ja eliminaatio:

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

Norbuprenorfiini on buprenorfiinin ainoa tunnettu aktiivinen metaboliitti.

Buprenorfiinin vaikutus muiden lääkeaineiden farmakokinetiikkaan:

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Systeeminen toksisuus ja dermaalinen toksisuus

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

Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

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

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

Geenitoksisuus

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

Karsinogeenisuus

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Liimamatriksi (sisältää buprenorfiinia):

povidoni K90

levuliinihappo

oleyylioleaatti

poly[akryylihappo-ko-butyyliakrylaatti-ko-(2-etyyliheksyyli)akrylaatti-ko-vinyylisetaatti]

(5:15:75:5)

Liimamatriksi (ei sisällä buprenorfiinia):

poly[(2-etyyliheksyyli)akrylaatti-ko-glysyylimetakrylaatti-ko-(2-hydroksietyyli)-akrylaatti-ko-

vinyylisetaatti] (68:0,15:5:27)

Liimamatrikseja (buprenorfiinia sisältävä ja sitä ei sisältävä) erottava kalvo: poly(eteenitereftalaatti)kalvo

Taustakalvo: polyesteri

Suojakalvo: poly(eteenitereftalaatti)kalvo, silikonoitu

sininen painomuste

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

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

21 kuukautta.

[20 mikrog/tunti:]

36 kuukautta.

6.4 Säilytys

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

Säilytä alle 25 °C.

[20 mikrog/tunti:]

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Kukin lapsiturvallinen annospussi on valmistettu kerroksittaisesta yhdistelmäateriaalista: paperi/PET/PE/alumiini/poly(akryylihappo-ko-eteeni) (=Surlyn). Yksi annospussi sisältää yhden depotlaastarin.

Pakkauskoot:

Pakkauksessa on 2, 4, 5, 8 tai 12 yksittäispakattua depotlaastaria.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

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

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestr. 31
82194 Gröbenzell
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

33333
33334
33335

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22.12.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25.02.2019