

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bupremyl 5 mikrogrammaa/tunti depotlaastari  
Bupremyl 10 mikrogrammaa/tunti depotlaastari  
Bupremyl 20 mikrogrammaa/tunti depotlaastari

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

5 mikrogrammaa/tunti

Yksi depotlaastari (aktiivinen pinta-ala 6,25 cm<sup>2</sup>) sisältää 5 mg buprenorfiinia, jota vapautuu laastarista 5 mikrogrammaa tunnissa 7 vuorokauden ajan.

10 mikrogrammaa/tunti

Yksi depotlaastari (aktiivinen pinta-ala 12,5 cm<sup>2</sup>) sisältää 10 mg buprenorfiinia, jota vapautuu laastarista 10 mikrogrammaa tunnissa 7 vuorokauden ajan.

20 mikrogrammaa/tunti

Yksi depotlaastari (aktiivinen pinta-ala 25 cm<sup>2</sup>) sisältää 20 mg buprenorfiinia, jota vapautuu laastarista 20 mikrogrammaa tunnissa 7 vuorokauden ajan.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

### 3. LÄÄKEMUOTO

Depotlaastari

5 mikrogrammaa/tunti

Suorakulmion muotoinen vaaleanruskea laastari, jossa on pyöristetyt kulmat ja johon on painettu sinisellä ”Buprenorphin” ja ”5 µg/h”.

10 mikrogrammaa/tunti

Suorakulmion muotoinen vaaleanruskea laastari, jossa on pyöristetyt kulmat ja johon on painettu sinisellä ”Buprenorphin” ja ”10 µg/h”.

20 mikrogrammaa/tunti

Suorakulmion muotoinen vaaleanruskea laastari, jossa on pyöristetyt kulmat ja johon on painettu sinisellä ”Buprenorphin” ja ”20 µg/h”.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

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

Bupremyl ei sovi akuutin kivun hoitoon.

Bupremyl on tarkoitettu aikuisille.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

### *Vähintään 18-vuotiaat potilaat*

Aloitusannoksena tulee käyttää pienintä buprenorfiinin annosta (Bupremyl 5 mikrogrammaa/tunti depotlaastari). Potilaan aiempi opioidien käyttö (ks. kohta 4.5), ajankohtainen yleistila ja sairaus tulee ottaa huomioon.

### *Titraus*

Bupremyl-hoidon aloitusvaiheessa lyhytvaikutteiset vara-analgeetit saattavat olla tarpeen (ks. kohta 4.5), kunnes Bupremyl-hoidon analgeettinen teho saavutetaan.

Bupremyl-annos voidaan tarvittaessa titrata suuremmaksi 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 (buprenorfiinin kokonaisannos enintään 40 mikrogrammaa/tunti). Uutta laastaria ei saa kiinnittää samalle ihoalueelle ennen kuin edellisen laastarin käytöstä on kulunut 3–4 viikkoa (ks. kohta 5.2). Potilaita tulee seurata huolellisesti ja säännöllisesti optimaalisen annoksen ja hoidon keston arvioimiseksi.

Bupremyl-laastarit vaihdetaan seitsemän päivän välein.

### *Siirtyminen muista opioideista Bupremyliin*

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

### *Hoidon kesto*

Bupremyl-hoitoa ei milloinkaan tule jatkaa pidempään kuin on ehdottoman välttämätöntä. Jos pitkäaikainen Bupremyl-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 Bupremyl-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).

### Erityisryhmät

#### *Iäkkäät potilaat*

Bupremyl-annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäillä potilailla.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Bupremyl-annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

#### *Maksan vajaatoiminta*

Buprenorfiini metaboloituu maksassa. Sen vaikutuksen voimakkuus ja kesto saattavat muuttua, jos potilaan maksan toiminta on heikentynyt. Näin ollen maksan vajaatoimintapotilaita tulee seurata tarkoin Bupremyl-hoidon aikana.

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

#### *CYP3A4-estäjähoitoa saavat potilaat*

CYP3A4-estäjät voivat suurentaa buprenorfiinipitoisuuksia (ks. kohta 4.5). Jos potilas saa jo CYP3A4-estäjähoitoa, Bupremyl-annostus on titrattava huolellisesti, sillä potilaalle saattaa riittää pienempi annostus.

#### *Pediatriset potilaat*

Bupremyl-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

#### Antotapa

Bupremyl-depotlaastari on tarkoitettu lääkeaineen antoon ihon läpi.

Depotlaastaria käytetään 7 päivän ajan.

Laastaria ei saa puolittaa eikä leikata pienempiin osiin.

Laastaria ei saa käyttää, jos sinetti on rikkoutunut.

#### *Depotlaastareiden kiinnitys iholle:*

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

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

### **4.3 Vasta-aiheet**

- 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**

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

Buprenorfiinin käyttö voi alentaa kouristuskyvynystä potilailla, joilla on anamneesissa kouristuskohtauksia.

*Sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja vastaavanlaisten lääkkeiden samanaikaiseen käyttöön liittyvä riski:*

Bupremylin ja sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja vastaavanlaisten lääkkeiden samanaikainen käyttö voi aiheuttaa sedaatiota, hengityslamaa, koomaa ja kuoleman. Näiden riskien vuoksi sedatiivisia lääkkeitä voidaan määrätä samanaikaisesti vain sellaisille potilaille, joille muut hoitovaihtoehdot eivät sovi. Jos potilaalle päätetään määrätä Bupremyilia samanaikaisesti sedatiivisten lääkkeiden kanssa, on määrättävä pienin tehoava annos ja hoidon on oltava mahdollisimman lyhytkestoinen.

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.

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).

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

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

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

Bupremylin käyttöä suositeltua suuremmilla annoksilla ei suositella.

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

*Kuume / ulkoiset lämmönlähteet*

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

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

Bupremyliä 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 Bupremylin käyttöön.

Buprenorfiinin ja CYP3A4-indusorien välisiä yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Buprenorfiinin ja entsyymiindusorien (kuten fenobarbitaalin, karbamatsepiinin, fenytoiinin ja rifampisiinin) samanaikainen käyttö saattaa johtaa puhdistuman suurenemiseen ja siten tehon heikkenemiseen.

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

#### *Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset*

Buprenorfiinin käytössä tulee noudattaa varovaisuutta, jos potilas käyttää myös seuraavia aineita:

Muut keskushermoston toimintaa lamaavat aineet: muut opioidijohdokset (esim. morfiinia, dekstropropoksifeeniä, kodeiinia, dekstrometorfaania tai noskapiinia sisältävät kipu- ja yskänlääkkeet). Tietyt masennuslääkkeet, sedatiiviset  $H_1$ -reseptorin antagonistit, alkoholi, anksiolyytit, neuroleptit, klonidiini ja sen sukuiset aineet. Nämä yhdistelmät voimistavat buprenorfiinin keskushermoston toimintaa lamaavaa vaikutusta.

Sedatiiviset lääkkeet kuten bentsodiatsepiinit ja vastaavanlaiset lääkkeet:

Additiivisen keskushermostoa lamaavan vaikutuksen vuoksi opioideja sisältävien valmisteiden samanaikainen käyttö sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja vastaavanlaisten lääkkeiden kanssa lisää sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman riskiä. Annostusta ja samanaikaisen hoidon kestoa on rajoitettava (ks. kohta 4.4).

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

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### *Raskaus*

Ei ole olemassa 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 pitkäaikainen käyttö raskauden aikana saattaa aiheuttaa vastasyntyneelle opioidivieroitusoireyhtymän.

Siksi buprenorfiinia ei tule käyttää raskauden aikana, eikä hedelmällisessä iässä olevien naisten tule käyttää buprenorfiinia ilman tehokasta ehkäisyä.

### Imetys

Buprenorfiini erittyy ihmisen rintamaitoon. Rotilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että buprenorfiini saattaa estää maidonerityksen. Eläintutkimuksista saadut farmakodynamiikan/toksikologian tiedot ovat osoittaneet, että buprenorfiini erittyy maitoon (ks. kohta 5.3). Näin ollen buprenorfiinin käyttöä tulee välttää imetyksen aikana.

### Hedelmällisyys

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

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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.

Jos lääke aiheuttaa potilaalle haittavaikutuksia (esim. huimausta, uneliaisuutta, näön hämärtymistä) hoidon alussa tai annosta suurennettaessa, hän ei saa ajaa eikä 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 opioidikipuläläkkeitä käytettäessä. Niitä ovat esim. hengityslama (etenkin, jos valmistetta käytetään yhdessä muiden keskushermoston toimintaa lamaavien aineiden kanssa) ja hypotensio (ks. kohta 4.4).

Seuraavia haittavaikutuksia on esiintynyt:

<u>MedDRA-elinjärjestelmä-luokka</u>	<u>Hyvin yleiset</u> (≥ 1/10)	<u>Yleiset</u> (≥ 1/100, < 1/10)	<u>Melko harvinaiset</u> (≥ 1/1 000, < 1/100)	<u>Harvinaiset</u> (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	<u>Hyvin harvinaiset</u> (< 1/10 000)	<u>Tuntematon</u> (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
<u>Immuunijärjestelmä</u>			yliherkkyys	anafylaktinen reaktio		anafylaktoidinen reaktio
<u>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</u>		ruokahaluttomuus		nestehukka		
<u>Psyykkiset häiriöt</u>		sekavuus, masentuneisuus, unettomuus, hermostuneisuus, ahdistuneisuus	unihäiriöt, levottomuus, agitaatio, euforinen mieliala, mielialan horjuvuus, aistiharhat, painajaiset,	psykoottinen häiriö	lääkeriippuvuus, mielialan vaihtelut	depersonalisaatio

			sukupuolivie- tin heikkenemi- nen, aggressiivi- suus			
<u>Hermosto</u>	päänsärky, huimaus, uneliaisuus	vapina	sedaatio, makujen muuttuminen, dysartria, hypestesia, muistin heikkenemi- nen, migreeni, pyörtymisen, epänormaali koordinaatio, keskittymisvai- keudet, parestesiat	tasapainohäi- riöt, puheen häiriöt	tahattomat lihassupis- tukset	kouristukset
<u>Silmät</u>			kuivasilmäi- syys, näön hämartyminen	näköhäiriöt, silmäluomien turvotus, mioosi		
<u>Kuulo ja tasapainoelin</u>			tinnitus, kiertohuimaus		korvakipu	
<u>Sydän</u>			sydämenty- kytys, takykardia	angina pectoris		
<u>Verisuonisto</u>			hypotensio, verenkierto- kollapsi, hypertensio, kasvojen punoitus	vasodilataatio, ortostaattinen hypotensio		
<u>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</u>		hengenahdistus	yskä, hengityksen vinkuminen, nikottelu	hengityslama, hengitysva- jaus, astman, paheneminen, hyperventilaa- tio, nuha		
<u>Ruoansulatus- elimistö</u>	ummetus, pahoinvoin-ti, oksentelu	vatsakipu, ripuli, dyspepsia, suun kuivuminen	ilmavaivat	nielemisvai- keudet, ileus		divertikuliitti
<u>Maksa ja sappi</u>						sappikivikoh- taus
<u>Iho ja ihonalainen kudos</u>	kutina, eryteema	ihottuma, hikoilu, eksanteema	ihon kuivuus, nokkosihot- tuma, kosketusihot- tuma	kasvojen turvotus	märkärak- kulat, vesikkelit	

<u>Luusto, lihakset ja sidekudos</u>		lihasheikkous	lihaskipu, lihasspasmit			
<u>Munuaiset ja virtsatiet</u>			virtsainkontinenssi, virtsaumpi, virtsantulon viipyminen			
<u>Sukupuolielimet ja rinnat</u>				erektiohäiriö, sukupuolitoimintojen häiriöt		
<u>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</u>	kiinnityskohdan reaktiot <sup>1</sup>	väsymys, asteniatilat, ääreisosien turvotus	uupumus, korkea ruumiinlämpö, jäykkyys, ödeema, vieroitusoireyhtymä, kiinnityskohdan dermatiitti*, rintakipu	influenssan kaltaiset oireet		Vastasyntyneen lääkevieroitusoireyhtymä
<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.

<sup>1</sup> 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). Buprenorfiinin pitkäaikaisen käytön jälkeen opioidivieroituksen kaltaisten vieroitusoireiden mahdollisuutta ei kuitenkaan voida täysin sulkea pois. Tällaisia oireita ovat agitaatio, ahdistuneisuus, hermostuneisuus, unettomuus, hyperkinesia, vapina ja ruuansulatuskanavan oireet.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta 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



## 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 ventilaatiotukea tai kytke potilas hengityskoneeseen tarpeen mukaan ja huolehdi ruumiinlämmön ja nestetasapainon asianmukaisesta ylläpitämisestä. Happea, i.v. nestehoitoa, vasopressoreita ja muita tukihaitoja tulee käyttää tarpeen mukaan.

Buprenorfiinin vaikutukset voidaan kumota spesifisellä opioidiantagonistilla kuten naloksonilla, vaikka naloksoni saattaakin kumota buprenorfiinin vaikutuksia vähemmän tehokkaasti kuin muut myyopioidiantagonistit. Jatkuva laskimoon annettava naloksonihoito aloitetaan tavanomaisilla annoksilla, mutta suuria annoksia saatetaan tarvita.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

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

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

Valmisteen teho on osoitettu seitsemässä faasi III -tutkimuksessa. Tutkimusten kesto on ollut 12 viikkoa tai vähemmän, ja ne on tehty potilailla, joilla on ollut erilaisia ei-maligneja kiputiloja. Mukana oli potilaita, joilla oli keskivaikeita ja vaikeita nivelrikko- ja selkäkipuja. Buprenorfiinilla saatiin kliinisesti merkittävä kivunlievitys (n. 3 pistettä BS-11-mittarilla) ja merkittävästi tehokkaampi kivunlievitys kuin plasebolla.

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

### 5.2 Farmakokineetiikka

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 käyttöjakson aikana. Kun buprenorfiinilaastari irrotetaan, elimistön buprenorfiinipitoisuudet pienenevät noin 50 % 12 tunnin aikana (vaihteluväli 10–24 tuntia).

#### *Imeytyminen*

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

#### *Kiinnityskohta*

Terveillä vapaaehtoisilla tehty tutkimus osoitti, että buprenorfiinilaastarista vapautuvan buprenorfiinin farmakokineettinen profiili on samanlainen riippumatta siitä, kiinnitetäänkö laastari olkavarren ulkosyrjään, rintakehän yläosaan, yläselkään vai kyljen yläosaan (keskiaksillaariviivaan 5. kylkiluuvälisiin). 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 buprenorfiinidepotlaastarin 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 glukuronidoiduu ennen

eliminoitumistaan. Buprenorfiini eliminoituu myös ulosteen kautta. Leikkauspotilailla tehdyssä tutkimuksessa buprenorfiinin kokonaiseliminaation todettiin olevan noin 55 1/h.

Norbuprenorfiini on buprenorfiinin ainoa tunnettu aktiivinen metaboliitti.

#### *Buprenorfiinin vaikutus muiden lääkeaineiden farmakokinetiikkaan*

Ihmisen maksan mikrosomeilla ja maksasoluilla tehtyjen *in vitro* -tutkimusten perusteella buprenorfiini ei estä CYP1A2-, CYP2A6- eikä CYP3A4-välitteistä metaboliaa, kun sitä käytetään buprenorfiini 20 mikrogrammaa/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-sikiökehitystoksisuusutkimuksissa 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

Akryylihappo-butyyliaakrylaatti(2-etyyliheksyyli)akrylaatti-vinyylisetaattikopolymeeri (5:15:75:5)

#### *Liimamatriksi (ei sisällä buprenorfiinia)*

(2-etyyliheksyyli)akrylaatti-glysidyylietakrylaatti-(2-hydroksietyyli)akrylaatti-vinyylisetaattikopolymeeri (68:0,15:5:27)

#### *Eri liimamatrikseja erottava kalvo*

Poly(eteenitereftalaatti)

*Taustakalvo*

Polyesteri

*Suojakalvo*

Poly(eteenitereftalaatti), silikonoitu

Sininen painomuste

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

5 mikrogrammaa/tunti & 10 mikrogrammaa/tunti

21 kuukautta

20 mikrogrammaa/tunti

36 kuukautta

## **6.4 Säilytys**

5 mikrogrammaa/tunti & 10 mikrogrammaa/tunti

Säilytä alle 25 °C.

20 mikrogrammaa/tunti

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Jokainen lapsiturvallinen suojapussi on valmistettu komposiittikalvosta (paperi/PET/PE/alumiini/akryylihappo-eteeni-kopolymeeri). Kukin suojapussi sisältää yhden depotlaastarin.

*Pakkauskoot:*

Pakkaukset sisältävät 2, 4, 8 tai 12 yksittäispakattua depotlaastaria.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Laastaria vaihdettaessa käytetty laastari poistetaan, taitetaan kaksinkerroin liimapinta sisäänpäin ja hävitetään turvallisesti ja niin, että se ei jää lasten ulottuville eikä näkyville.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Mylan AB

PL 23033

104 35 Tukholma

Ruotsi

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

Bupremyl 5 mikrog/tunti: 33551  
Bupremyl 10 mikrog/tunti: 33552  
Bupremyl 20 mikrog/tunti: 33553

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 27.2.2017

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

18.11.2019

## PRODUKTRESUMÉ

### 1 LÄKEMEDLETS NAMN

Bupremyl 5 mikrogram/timme depotplåster  
Bupremyl 10 mikrogram/timme depotplåster  
Bupremyl 20 mikrogram/timme depotplåster

### 2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Bupremyl 5 mikrogram/timme  
Varje depotplåster innehåller 5 mg buprenorfin.  
6,25 cm<sup>2</sup> frisätter nominellt 5 mikrogram buprenorfin per timme under 7 dagar.

Bupremyl 10 mikrogram/timme  
Varje depotplåster innehåller 10 mg buprenorfin.  
12,5 cm<sup>2</sup> frisätter nominellt 10 mikrogram buprenorfin per timme under 7 dagar.

Bupremyl 20 mikrogram/timme  
Varje depotplåster innehåller 20 mg buprenorfin.  
25 cm<sup>2</sup> frisätter nominellt 20 mikrogram buprenorfin per timme under 7 dagar.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3 LÄKEMEDELSFORM

Depotplåster

5 mikrogram/timme  
Rektangulära, beige färgade plåster med rundade hörn, märkta med ”Buprenorfin” och ”5 µg/h” i blå färg.  
10 mikrogram/timme  
Rektangulära, beige färgade plåster med rundade hörn, märkta med ”Buprenorfin” och ”10 µg/h” i blå färg.  
20 mikrogram/timme  
Rektangulära, beige färgade plåster med rundade hörn, märkta med ”Buprenorfin” och ”20 µg/h” i blå färg.

### 4 KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av icke maligna smärtor av måttlig intensitet när en opioid krävs för att uppnå tillräcklig smärtlindring.

Bupremyl är inte lämpligt för behandling av akuta smärttillstånd.

Bupremyl är avsett för vuxna.

## 4.2 Dosering och administreringsätt

### Dosering

#### *Patienter från 18 år och uppåt*

Den lägsta buprenorfindosen (Bupremyl depotplåster 5 mikrogram/timme) skall användas som initial dos. Hänsyn bör tas till patientens tidigare användning av opioider (se avsnitt 4.5), samt patientens aktuella allmäntillstånd och medicinska status.

#### *Titring*

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

Dosen av Bupremyl kan titreras upp efter tre dagar, när maximal effekt av given dos uppnåtts. Efterföljande dosökningar kan därefter titreras utifrån behov av kompletterande smärtlindring och patientens respons på depotplåstrets analgetiska effekt.

För att öka dosen skall det aktuella depotplåstret bytas ut mot ett större depotplåster, eller också kan en kombination av plåster användas på olika ställen för att uppnå den önskade dosen. Det rekommenderas att inte mer än två plåster appliceras samtidigt, med en maximal buprenorfindos på 40 mikrogram/timme. Ett nytt plåster bör inte användas på samma hudparti under de följande 3-4 veckorna (se avsnitt 5.2). Patienten skall observeras noggrant och regelbundet för att bedöma den optimala dosen och behandlingstiden.

Bupremyl skall administreras var 7:e dag.

#### *Övergång från opioider*

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

#### *Behandlingstid*

Bupremyl bör under inga omständigheter administreras längre än vad som är absolut nödvändigt. Om långvarig smärtbehandling med Bupremyl är nödvändig mot bakgrund av sjukdomens art och svårighetsgrad bör noggrann och regelbunden övervakning ske (om det behövs med avbrott i behandlingen) för att fastställa om ytterligare behandling krävs och i så fall i vilken omfattning.

#### *Avslutning av behandlingen*

Den smärtstillande effekten varar en tid efter att plåstret har tagits bort, medan koncentrationen av buprenorfin i serum gradvis minskar. Detta bör man ta hänsyn till om man planerar att behandlingen med Bupremyl skall följas av behandling med någon annan opioid. Som en huvudregel bör inte efterföljande opioid ges inom 24 timmar efter att plåstret tagits bort. För närvarande finns det endast begränsad information tillgänglig om startdosen för andra opioider som administreras efter att behandlingen med plåstret har avslutats (se avsnitt 4.5).

### Speciella patientgrupper

#### *Äldre*

Det är inte nödvändigt att justera dosen av Bupremyl för äldre patienter.

#### *Nedsatt njurfunktion*

Ingen särskild dosjustering av Bupremyl krävs för patienter med nedsatt njurfunktion.

### *Nedsatt leverfunktion*

Buprenorfin metaboliseras i levern. Effektens intensitet och duration kan påverkas hos patienter med nedsatt leverfunktion. Därför bör patienter med leverinsufficiens övervakas noggrant under behandling med Bupremyl.

Patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion kan ackumulera buprenorfin under behandling med Bupremyl. Man bör då överväga alternativ behandling, och Bupremyl skall användas med försiktighet, om över huvud taget, på sådana patienter.

### *Patienter som behandlas med CYP3A4-hämmare*

Eftersom CYP3A4-hämmare kan öka koncentrationen av buprenorfin (se avsnitt 4.5), bör patienter som redan behandlas med CYP3A4-hämmare få sin dos av Bupremyl försiktigt titrerad eftersom en reducerad dos kan vara tillräcklig för dessa patienter

### *Pediatrik population*

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

### Administreringssätt

Bupremyl är avsett för transdermal användning.

Depotplåster för att bäras i 7 dagar.

Plåstret får inte delas eller klippas i bitar.

Plåstret bör inte användas om förseglingen är bruten.

### *Applicering av plåstret:*

Bupremyl skall placeras på icke-irriterad, intakt hud på utsidan av överarmen, övre delen av bröstkorgen, övre delen av ryggen eller på sidan av bröstkorgen men inte på hud med stora ärr.

Bupremyl skall placeras på en relativt hårfri eller nästan helt hårfri hudyta. Om en sådan plats inte finns bör huden på platsen klippas med sax, inte rakas.

Om applikationsplatsen måste rengöras skall detta endast göras med rent vatten. Tvål, alkohol, olja, lotioner och slipande produkter får ej användas. Huden måste vara torr innan plåstret appliceras. Bupremyl skall appliceras omedelbart efter uttagning från den förslutna påsen. När skyddslagret tagits bort skall plåstret tryckas bestämt på plats med handflatan i cirka 30 sekunder. Se till att kontakten är fullständig, särskilt runt kanterna. Om plåstrets kanter börjar släppa kan de tejpas fast med lämplig hudtejp, för att säkerställa en 7 dagars behandling. Plåstret skall sitta på kontinuerligt i 7 dagar. Att bada, duscha eller simma skall inte påverka plåstret. Om plåstret lossnar skall ett nytt sättas på och bäras i 7 dagar.

## **4.3 Kontraindikationer**

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



#### 4.4 Varningar och försiktighetsmått

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

Buprenorfin kan sänka kramptröskeln hos patienter med anamnes på krampanfall.

##### *Risker med samtidig användning av sedativa läkemedel såsom benzodiazepiner eller liknande läkemedel*

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

Signifikant andningsdepression har associerats med buprenorfin, särskilt vid intravenös administrering. Ett antal dödsfall på grund av överdos har inträffat när missbrukare använt buprenorfin intravenöst, oftast tillsammans med benzodiazepiner. Ytterligare dödsfall på grund av överdos har rapporterats då etanol och benzodiazepiner har använts i kombination med buprenorfin.

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).

Buprenorfin rekommenderas ej för smärtlindring omedelbart postoperativt eller i andra situationer som kännetecknas av ett smalt terapeutiskt fönster eller snabbt varierande behov av smärtlindring.

Kontrollerade studier på människor och djur tyder på att buprenorfin är mindre beroendeframkallande än rena agonistanalgetika. Hos människor har endast begränsade euforiska effekter observerats med buprenorfin. Detta kan leda till ett visst missbruk av produkten och man bör därför vara försiktig vid ordination till patienter som är kända för att, eller misstänks, ha missbrukat läkemedel, alkohol eller har allvarlig psykisk sjukdom

Som med alla opioider kan kroniskt användning av buprenorfin leda till utveckling av fysiskt beroende. Om utsättningssymtom (abstinenssyndrom) inträffar är de i allmänhet lindriga, börjar efter två dagar och kan pågå i upp till två veckor. Abstinenssymtomen innefattar oro, ångest, nervositet, sömnlöshet, hyperkinesi, tremor och gastrointestinala störningar.

Bupremyl ska inte användas i högre doser än rekommenderat.

Idrottare bör vara medvetna om att detta läkemedel kan ge ett positivt utslag vid dopingkontroller.

##### *Patienter med feber eller som utsätts för extern värme*

Patienter som bär plåstret bör uppmanas att undvika att exponera applikationsområdet för externa värmekällor, exempelvis värmedynor, elektriska värmefiltar, värmelampor, bastu, heta bad, uppvärmda vattensängar och dylikt, eftersom detta kan leda till att absorptionen av buprenorfin ökar. Vid behandling av patienter med feber bör man vara medveten om att feber också kan öka absorptionen, vilket kan leda till ökade plasmakoncentrationer av buprenorfin och därmed ökad risk för biverkningar.

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

Buprenorfin får inte användas samtidigt med MAO-hämmare eller av patienter som fått MAO-hämmare under de senaste två veckorna (se avsnitt 4.3).

#### *Effekter av andra aktiva substanser på farmakokinetiken för buprenorfin*

Buprenorfin metaboliseras främst genom glukuronidering och i mindre utsträckning (omkring 30 %) via CYP3A4.

Samtidig behandling med CYP3A4-hämmare kan leda till förhöjda plasmakoncentrationer med en förstärkt buprenorfinverkan.

Studier med CYP3A4-hämmaren ketokonazol gav inga kliniskt relevanta ökning av högsta plasmakoncentration (C<sub>max</sub>) eller total (AUC) buprenorfinexponering.

Interaktionen mellan buprenorfin och CYP3A4-enzyminducerare har inte studerats. Samtidig administrering av buprenorfin och enzyminducerare (t.ex. fenobarbital, karbamazepin, fenytoin och rifampicin) kan leda till ökat clearance, vilket skulle kunna leda till en minskad effekt.

Minskning av blodflödet i levern, vilket kan orsakas av vissa bedövningsmedel (t.ex. halotan) och andra läkemedel kan leda till minskad hepatisk utsöndring av buprenorfin.

#### *Farmakodynamiska interaktioner*

Buprenorfin skall användas med försiktighet tillsammans med:

Andra centralnervöst hämmande substanser:

andra opioidderivat (analgetika och hostdämpande medel innehållande t.ex. morfin, dextropropoxifen, kodein, dextrometorfan eller noskapin). Vissa antidepressiva, sederande H<sub>1</sub>-receptorantagonister, alkohol, anxiolytika, neuroleptika, klonidin och relaterade substanser. Dessa kombinationer ökar den centralnervösa hämningen.

Sedativa läkemedel såsom benzodiazepiner eller liknande läkemedel:

Samtidig användning av opioider med sedativa läkemedel såsom benzodiazepiner eller liknande läkemedel ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och död på grund av additiva CNS-depressiva effekter. Begränsa dosering och duration av samtidig användning (se avsnitt 4.4).

Vid typiska analgetiska doser fungerar buprenorfin som en ren  $\mu$ -receptoragonist. I kliniska studier av buprenorfin, där patienter som fick rena  $\mu$ -agonistopioider (upp till 90 mg morfin oralt eller morfinekvalenter oralt per dag) överfördes till buprenorfin, förekom inga rapporter om abstinenssyndrom eller opioidabstinens under övergången från den ursprungliga opioiden till buprenorfin (se avsnitt 4.4).

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### *Graviditet*

Uppgifter saknas från behandling av gravida kvinnor med buprenorfin. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människor är okänd.

Mot slutet av graviditeten kan höga doser av buprenorfin, även efter en kort behandlingsperiod, orsaka andningsdepression hos nyfödda. Långvarig användning av buprenorfin under graviditeten kan orsaka neonatalt abstinenssyndrom.

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

### *Amning*

Buprenorfin utsöndras i bröstmjolk. Studier av råttor har visat att buprenorfin kan hämma mjölkutsöndringen. Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska djurdata har visat utsöndring av buprenorfin i bröstmjolk (se avsnitt 5.3). Därför bör användning av buprenorfin under amning undvikas.

#### Fertilitet

Inga humandata om effekten av buprenorfin på fertilitet finns tillgängliga. I en fertilitet och tidig embryonal utvecklingsstudie sågs inga effekter på reproduktionsparametrar observerades hos han- eller honrättor (se avsnitt 5.3).

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

Buprenorfin har en stor inverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Även då det används enligt anvisningarna kan buprenorfin påverka patientens reaktioner i en sådan utsträckning att trafiksäkerheten och förmågan att handha maskiner kan försämrats. Detta gäller särskilt i början av behandlingen och i samband med andra centralt verkande medel, såsom alkohol, lugnande medel, sedativa och hypnotika. Läkaren bör ge en individuell rekommendation. En allmän restriktion är inte nödvändig i de fall då en stabil dos används.

Patienter som påverkas, och upplever biverkningar (t.ex. yrsel dåsighet, dimsyn) under behandlingens insättande eller titrering till en högre dos, bör inte framföra fordon eller använda maskiner. Detta gäller också i åtminstone 24 timmar efter plåstret har tagits bort.

### 4.8 Biverkningar

Allvarliga negativa effekter som kan associeras med behandling med buprenorfin i klinisk användning påminner om de reaktioner som observerats för andra opioidanalgetika, bland annat nedsatt respiration (särskilt vid samtidigt användning av andra CNS-hämmande medel) och hypotoni (se avsnitt 4.4).

Följande biverkningar har uppträtt:

System organ class MedDRA	Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ )	Vanliga ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ , $< 1/100$ )	Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1\ 000$ )	Mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ )	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Immun systemet			Över- känslighet	Anafylaktiska reaktioner		Anafylaktoida reaktioner
Metabolism och nutrition		Anorexi		Dehydrering		
Psykiska störningar		Förvirring Depression Sömlöshet Nervositet Ångest	Sömn- störningar Rastlöshet Agitation Euforiskt stämnings- läge Affektlabilitet	Psykotisk störning	Beroende Humörsväng- ningar	Depersonali- sering

System organ class MedDRA	Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ )	Vanliga ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ , $< 1/100$ )	Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1\ 000$ )	Mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ )	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
			Hallucinationer Mardrömmar Minskad libido Aggression			
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk Yrsel Sömnighet	Tremor	Sedering Smakförvrängning Dysartri Hypoestesi Minnesnedsättning Migrän Synkope Onormal koordination Nedsatt koncentrationsförmåga Parestesi	Balansrubbnings Talstörningar	Ofrivilliga muskel sammandragningar	Kramper
Ögon			Ögontorrhet Dimsyn	Synrubbing Ögonlocksödem Mios		
Öron och balansorgan			Tinnitus Vertigo		Öronsmärta	
Hjärtat			Palpitationer Takykardi	Angina pectoris		
Blodkärl			Hypotoni Cirkulationskollaps Hypertoni Rodning	Vasodilatation Ortostatisk hypotoni		
Andningsvägar bröstorg och mediastinum		Andnöd	Hosta Pipande andning Hicka	Andningsdepression Andningssvikt Förrädd astma Hyperventilering Rinit		
Magtarmkanalen	Förstoppning Illamående Kräkningar	Buksmärta Diarré Dyspepsi Muntorrhet	Flatulens	Dysfagi Ileus		Divertikulit

System organ class MedDRA	Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ )	Vanliga ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ , $< 1/100$ )	Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1\ 000$ )	Mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ )	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Lever och gallvägar						Gallkolik
Hud och subkutan vävnad	Klåda Erytem	Utslag Svettningar Exantem	Torr hud Urtikaria Kontakt-dermatit	Ansiktsödem	Pustler Blåsor	
Muskulo-skeletala systemet och bindväv		Muskel svaghet	Myalgi Muskel spasmer			
Njurar och urinvägar			Urininkontinens Urinretention Fördröjd urinering			
Reproduktionsorgan och bröstkörtel				Erektill dysfunktion Sexuell dysfunktion		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället	Reaktion på applikationsplatsen <sup>1</sup>	Trötthet Asteni Perifierat ödem	Uttröttnings Pyrexia Stelhet Ödem Abstinenssymptom Utslag på applikationsplatsen* Bröstmärta	Influensaliknande sjukdom		Neonatal abstinenssyndrom
Undersökningar			Ökning av alaninaminotransferas Viktnedgång			
Skador och förgiftnings- och behandlingskomplikationer			Olycksfall (fallskador)			

\* I vissa fall kan fördröjda lokala allergiska reaktioner uppträda med tydliga tecken på inflammation. I sådana fall skall behandlingen med buprenorfin avslutas.

<sup>1</sup> Inkluderar erytem, ödem, pruritus och utslag vid applikationsstället.

Buprenorfin uppvisar en låg risk för fysiskt beroende. Efter avslutad behandling med buprenorfin är det mindre sannolikt att abstinenssymtom uppträder. Detta kan bero på den mycket långsamma dissociationen av buprenorfin från opioidreceptorerna och den gradvisa minskningen av

plasmakoncentrationerna av buprenorfin (normalt över en period på 30 timmar efter att det sista plåstret har tagits bort). Efter långvarig användning av buprenorfin kan abstinenssymtom som liknar dem som uppträder vid opioidabstinens dock inte uteslutas helt. Abstinenssymtomen innefattar oro, ångest, nervositet, sömnlöshet, hyperkinesi, tremor och gastrointestinala störningar.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

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

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

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

### *Symtom*

Symtom liknande dem för andra centralt verkande analgetika kan förväntas. Dessa omfattar andningsdepression, seder, dåsig, illamående, kräkningar, kardiovaskulär kollaps och uttalad mios.

### *Behandling*

Ta bort eventuella plåster från patientens hud. Upprätta och upprätthåll öppna luftvägar, understöd eller kontrollera respirationen vid behov och upprätthåll adekvat kroppstemperatur och vätskebalans. Syre, intravenösa vätskor, vasopressorer och andra stödjande åtgärder bör användas vid behov.

En specifik opioidantagonist, såsom naloxon, kan upphäva effekterna av buprenorfin. Dock kan naloxon vara mindre effektivt för att motverka effekten av buprenorfin än andra  $\mu$ -opioid agonister. Börja med de vanliga doserna vid behandling med kontinuerlig intravenös naloxon men höga doser kan vara nödvändigt.

## **5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Analgetika, opioider, oripavinderivat; ATC-kod: N02AE01

Buprenorfin är en partiell opioidagonist som verkar på  $\mu$ -opioidreceptorn. Den har också antagonistisk aktivitet på  $\kappa$ -opioidreceptorn.

Effekten har visats i sju pivotala fas-3 studier som pågick i upp till 12 veckor med patienter med icke-malign smärta av olika etiologi. Patienter med måttlig och svår artros och ryggsmärtor ingick i studierna. Buprenorfin visade en kliniskt signifikant minskning av smärtan (cirka 3 poäng på BS-11-skalan) och signifikant bättre smärtkontroll jämfört med placebo.

En långtids öppen uppföljningsstudie (n=384) har också genomförts med patienter med icke-malign smärta. Med kontinuerlig dosering kunde smärtan kontrolleras i 6 månader hos 63 % av patienterna, i 12 månader hos 39 % av patienterna, i 18 månader hos 13 % av patienterna och i 21 månader hos 6 %. Cirka 17 % stabiliserades med en dos på 5 mg, 35 % med en dos på 10 mg och 48 % med en dos på 20 mg.

## 5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Det föreligger bevis för enterohepatisk recirkulation.

Studier på icke-dräktiga och dräktiga råttor har visat att buprenorfin passerar över blod-hjärnbarriären och placentabarriären. Koncentrationerna i hjärnan (som endast innehöll oförändrat buprenorfin) efter parenteral administrering var 2–3 gånger högre än efter oral administrering. Efter intramuskulär eller oral administrering ackumuleras till synes buprenorfin i magtarmkanalens lumen hos fostret – förmodligen på grund av gallvägsutsöndring, eftersom den enterohepatiska cirkulationen inte är fullt utvecklad.

Varje hudplåster ger en stabil tillförsel av buprenorfin i upp till sju dagar. Steady state uppnås under den första applikationen. Efter borttagande av buprenorfin minskar buprenorfinkoncentrationen med cirka 50 % på 12 timmar (mellan 10 och 24 timmar).

### *Absorption*

Efter applikation av buprenorfin diffunderar buprenorfin från depotplåstret genom huden. I kliniska farmakologiska studier uppgick mediantiden för att buprenorfin 10 mikrogram/timme skulle tillföra detekterbara buprenorfinkoncentrationer (25 pikogram/ml) till cirka 17 timmar. Analys av residualbuprenorfin i plåstren efter 7 dagars användning visar att 15 % av det ursprungliga innehållet har tillförts. En studie av biotillgängligheten, jämfört med intravenös administrering, bekräftar att denna mängd har absorberats systemiskt. Buprenorfinkoncentrationerna förblir relativt konstanta under den 7 dagar långa användning av plåstren.

### *Applikationsplats*

En studie av friska försökspersoner visade att den farmakokinetiska profilen för buprenorfin som tillfördes via buprenorfin plåster är likartad vid applicering på utsidan av överarmen, övre delen av bröstkorgen, övre delen av ryggen eller på sidan av bröstkorgen (mellersta axillarlinjen, 5:e interkostala mellanrummet). Absorptionen varierar till viss del beroende på applikationsområdet och exponeringen är som mest omkring 26 % högre då plåstret appliceras på den övre delen av ryggen jämfört med på sidan av bröstkorgen.

I en studie av friska försökspersoner som fick buprenorfin upprepade gånger på samma plats observerades en nästan fördubblad exponering med en 14 dagar lång viloperiod. Av detta skäl rekommenderas en rotation av applikationsplatserna, och att ett nytt plåster inte placeras på samma ställe på huden på 3-4 veckor.

I en studie av friska försökspersoner orsakade applicering av värmedyna direkt på buprenorfin depotplåster en övergående ökning av blodkoncentrationen av buprenorfin på 26-55 % . Koncentrationerna återgick till det normala inom 5 timmar efter det att värmekällan hade avlägsnats. Av detta skäl rekommenderas ej att direkta värmekällor, såsom varmvattenflaskor, värmedynor eller elektriska filtar, appliceras direkt på plåstret. En värmedyna som placerades på buprenorfin-platsen omedelbart efter borttagning av plåstret ändrade inte absorptionen från depån i huden.

### *Distribution*

Buprenorfin är till omkring 96 % bundet till plasmaproteiner.

Studier av intravenöst buprenorfin har uppvisat en stor distributionsvolym, vilket tyder på omfattande distribution av buprenorfin. I en studie av intravenöst buprenorfin hos friska försökspersoner var distributionsvolymen vid steady state 430 l, vilket återspeglar den stora distributionsvolymen och lipofiliteten för den aktiva substansen.

Efter intravenös administrering utsöndras buprenorfin och dess metaboliter i gallan, och distribueras inom flera minuter till cerebrospinalvätskan. Buprenorfinkoncentrationerna i cerebrospinalvätskan tycks vara cirka 15–25 % av de samtidiga plasmakoncentrationerna.

#### *Metabolism och eliminering*

Buprenorfinmetabolismen i huden efter applikation av buprenorfin är försumbar. Efter transdermal applicering elimineras buprenorfin via hepatisk metabolism med efterföljande biliär och renal eliminering av lösliga metaboliter. Den hepatiska metabolismen, via CYP3A4 och UGT1A1/1A3 enzymerna, leder till två huvudmetaboliter, norbuprenorfin respektive buprenorfin 3-O-glukuronid. Norbuprenorfin glukuronideras före eliminering. Buprenorfin elimineras även via faeces. I en studie på postoperativa patienter visade sig den totala elimineringen av buprenorfin vara cirka 55 l/h.

Norbuprenorfin är den enda kända aktiva metaboliten av buprenorfin.

#### *Effekter av buprenorfin på farmakokinetiken för andra aktiva substanser*

Baserat på *in vitro*-studier i humana mikrosomer och hepatocyter, har buprenorfin inte någon potential för att hämma metabolism som katalyseras av CYP450-enzymerna CYP1A2, CYP2A6 och CYP3A4 vid de koncentrationer som uppnås vid användning av buprenorfin 20 mikrogram/timme depotplåster. Effekten på metabolism som katalyseras av CYP2C8, CYP2C9 och CYP2C19 har inte studerats.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

#### *Systemisk toxicitet och hudtoxicitet*

I toxicitetsstudier med en dos och upprepad dosering på råttor, kanin, marsvin, hund och minigris, orsakade buprenorfin minimala eller inga oönskade systemiska händelser, medan hudirritation observerades hos alla undersökta arter. Tillgängliga toxikologiska uppgifter tyder inte på någon sensibiliserande potential för tillsatserna i depotplåstren.

#### *Reproduktions och utvecklingstoxicitet*

Ingen effekt på fertilitet eller generell reproduktionsförmåga kunde observeras hos råttor behandlade med buprenorfin. I toxikologiska studier på fosterutveckling hos råttor och kaniner som använde buprenorfin kunde man inte observera någon fostertoxicitet. I en toxikologisk studie på råttor med buprenorfin före och efter födsel hade ungarna en dödlighet, minskad kroppsvikt och samtidigt hade mamman en mindre matkonsumtion och kliniska tecken.

#### *Genotoxicitet*

En standarduppsättning genotoxicitetstester indikerade att buprenorfin inte är genotoxiskt.

#### *Karcinogenicitet*

Långtidsstudier på råttor och möss visade ingen karcinogen potential som är relevant för människor.

## **6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### *Häftskikt (innehållande buprenorfin)*

Povidon K90

Levulinsyra

Oleyoleat

Akrylsyra-butylakrylat-2-(etylhexyl) akrylat-vinylacetat sampolymer (5:15:75:5)

#### *Häftskikt (utan buprenorfin)*



2-(etylhexyl) akrylat- glycidylmetakrylat-(2-hydroxietyl) akrylat-vinylacetat sampolymer (68:0,15:5,27)

*Separerande film mellan häftskikten med och utan buprenorfin*  
poly(etentereftalat) film

*Baksidesskikt*  
Polyester

*Skyddsskikt*  
Poly(etentereftalat) silikoniserad.

Blå tryckfärg

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

5 mikrogram/timme och 10 mikrogram/timme  
21 månader  
20 mikrogram/timme  
3 år

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

5 mikrogram/timme och 10 mikrogram/timme  
Förvaras vid högst 25°C.  
20 mikrogram/timme  
Inga särskilda förvaringsanvisningar.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Varje skyddspåse är tillverkad av ett kompositmaterial som består av papper/PET/PE/Aluminium/poly (akrylsyra -co-etylen). En påse innehåller ett depotplåster.

*Förpackningsstorlekar:*

Förpackningar med 2, 4, 8 eller 12 individuellt förseglade depotplåster.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Vid byte av plåstret skall det använda plåstret avlägsnas, vikas ihop med häftskiktet inåt och slängas på ett säkert sätt.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Mylan AB  
Box 23033  
104 35 Stockholm  
Sverige

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Bupremyl 5 mikrog/timme: 33551  
Bupremyl 10 mikrog/timme: 33552  
Bupremyl 20 mikrog/timme: 33553

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

Datum för det första godkännandet: 27.2.2017

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

18.11.2019