

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 lievistä 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 tulee pienentää 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 aloitusannos aikuisille ja yli 15-vuotiaille on yhdestä kahteen Buprenorphine/Naloxone Mylan 2 mg/0,5 mg:aa. Yksi tai kaksi Buprenorphine/Naloxone Mylan 2 mg/0,5 mg:aa käsittävä lisäannos voidaan antaa ensimmäisenä päivänä yksittäisen potilaan tarpeista riippuen.

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

Annostelun säätäminen ja ylläpitohoito

Ensimmäisenä päivänä annetun induktiohoidon jälkeen potilas tulee vakiinnuttaa ylläpitoannokselle muutaman seuraavan päivän aikana säätämällä annosta progressiivisesti yksittäisen potilaan kliinisten vaikutusten mukaisesti. Annosta titrataan annosväleillä 2–8 mg buprenorfiinia potilaan kliinisen ja psykologisen tilan arvion mukaisesti. Yksittäinen vuorokausiannos ei saa minään päivänä olla yli 24 mg buprenorfiinia.

Annostus harvemmin kuin kerran vuorokaudessa

Kun potilaan tila on vakiintunut tyydyttävästi, voidaan antotiheyttä pienentää ja siirtyä annostukseen joka toinen päivä, jolloin potilaalle titrattu vuorokausiannos annetaan kaksinkertaisena. Esimerkiksi, jos potilaan vuorokausiannos on vakiintunut 8 mg:aan buprenorfiinia, hänelle annetaan 16 mg buprenorfiinia 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 buprenorfiinia. Tämä annostusohje ei ole välttämättä sopiva niille potilaille, jotka tarvitsevat > 8 mg:aan buprenorfiinia/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. Resoribletteja on saatavissa 2 mg/0,5 mg:n ja 8 mg/2 mg:n vahvuisina, jolloin annoksen alaspäin titraaminen on mahdollista. Niille potilaille, jotka tarvitsevat pienemmän buprenorfiiniannoksen, voidaan käyttää

0,4 mg:n buprenorfiiniresoribletteja. Relapsimahdollisuuden vuoksi potilaiden seuranta on tarpeen hoidon päättymisen jälkeen.

Erityiset potilasryhmät

Iäkkäät

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

Maksan vajaatoiminta

Ennen hoidon aloitusta on suositeltavaa tehdä lähtötilanteen maksan toimintakokeet ja dokumentoida mahdollinen virushepatiitti. Potilailla, joilla on viruksen aiheuttama maksatulehdus, joilla on käytössään samanaikaisia lääkevalmisteita (ks. kohta 4.5) ja/tai joiden maksan toiminta on heikentynyt, maksavaurion vaara on suurentunut. Maksan toiminnan säännöllinen seuranta on suositeltavaa (ks. kohta 4.4).

Buprenorphine/Naloxone Mylan -valmisteen molemmat vaikuttavat aineet, buprenorfiini ja naloksoni, metaboloituvat laajasti maksassa, ja sekä buprenorfiinin että naloksonin pitoisuuksien plasmassa todettiin olevan korkeammat potilailla, joilla maksan toiminta on kohtalaisesti tai vakavasti heikentynyt. Potilaita on seurattava naloksoni- ja/tai buprenorfiinipitoisuuden suurenemisen aiheuttamien opioidivieroitusoireiden ja toksisuuden ja yliannostuksen oireiden ja löydösten varalta.

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 potilailla, 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 liennut. Potilas ei saa niellä eikä nauttia ruokaa tai juomaa ennen kuin tabletti on kokonaan liennut. Annos koostuu 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 riskin minimoimiseksi lääkärin tulee noudattaa tarvittavaa varovaisuutta buprenorfiinia määrätessään ja annostellessaan, kuten välttää lukuisten täydennysannosten määräämistä yhtäaikaisesti 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 Buprenorphine/Naloxone Mylan -valmisteen sisältämä naloksoni voi provosoida vieroitusoireita herooinista, 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 valmistetta on käytettävä varoen potilailla, joilla on astma tai hengityksen vajaatoimintaa (esimerkiksi keuhkohtaumatauti, cor pulmonale, heikentynyt hengityskapasiteetti, hypoksia, hyperkapnia, aiempi hengityslama tai kyfoskolioosi (hengenahdistusta 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 nielty 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. kohta 4.5).

Riippuvuus

Buprenorfiini on osittainen μ (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 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 hättävälähtöraporteissa. 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 maksatoksisten 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 heroiniikäytökerrasta 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 vaikutusta buprenorfiinin ja naloksonin farmakokinetiikkaan arvioitiin markkinoilletulon jälkeisessä tutkimuksessa. Buprenorfiini sekä naloksoni metaboloituvat suuressa määrin, minkä takia buprenorfiinin ja naloksonin pitoisuudet plasmassa olivat kerta-annoksen jälkeen suuremmat keskivaikeaa ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Potilaita on seurattava naloksoni- ja/tai buprenorfiinipitoisuuden suurenemisen aiheuttamien opioidivieroitusoireiden ja toksisuuden ja yliannostuksen oireiden ja löydösten varalta. Buprenorphine/Naloxone Mylan -resoriblettien käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.3 ja 5.2). Buprenorfiinin/naloksonin käyttö on vasta-aiheista vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten kautta poistuminen saattaa viivästyä, sillä annetusta annoksesta 30 % eliminoiduu munuaisten kautta. Buprenorfiinin metaboliitit kertyvät potilaisiin, 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).

Käyttö nuorille (15 ≤ 18-vuotiaat)

Johtuen tietojen puutteesta nuorten kohdalla (15 ≤ 18-vuotiaat), tämän ikäryhmän potilaita tulisi seurata muita tarkemmin hoidon aikana.

CYP 3A: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).

Opioidien antamiseen liittyvät yleiset varoitukset

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, muita aivonselkäydinnesteen paineen kohoamista aiheuttavia tiloja tai 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 haitata 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, monoamiinoksidaasi-inhibiittoreiden (MAOI) samanaikainen käyttö saattaa lisätä opioidien vaikutusta (ks. kohta 4.5).

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”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Buprenorphine/Naloxone Mylan -valmistetta ei pidä käyttää samanaikaisesti seuraavien aineiden kanssa:

- alkoholijuomat 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 valmisteen 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 antitussisivut), eräät depressiolääkkeet, sedatiiviset H₁-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 opioidiagonistia 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 vastaaieista 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 ritonaviri, 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.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Buprenorphine/Naloxone Mylan -valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa riittävästi tietoja. 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, myökonusta 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 kestävästä seuranta, 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 koneiden käyttökykyyn

Buprenorfiinilla/naloksonilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn 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 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 haittavaikutusten 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

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon
<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>			väheneminen Hyperglykemia Hyperlipidemia Hypoglykemia	
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	Unettomuus	Ahdistuneisuus Masennus Libidon heikentyminen Hermostuneisuus Poikkeavat ajatukset	Poikkeavat unet Agitaatio Apatia Depersonalisaatio Lääkeriippuvuus Euforia Vihamielisyys	Aistiharhat
<i>Hermosto</i>	Päänsärky	Migreeni Huimaus Hypertonia Parestesia Uneliaisuus	Amnesia Hyperkinesia Kouristuskohtaus Puuehäiriö Vapina	Hepaattinen enkefalopatia Pyörtyminen
<i>Silmät</i>		Heikkonäköisyys Kynnelerityksen 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 välikarsina</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 virtsatiet</i>		Virtsan poikkeavuus	Albuminuria 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

Valmisteen tahalliseen laskimonsisäiseen väärinkäyttöön liittyviä (joidenkin haittojen katsotaan liittyvän nimenomaan väärinkäyttötapaan, ei lääkevalmisteseen) paikallisia, toisinaan septisiä reaktioita (paise, selluliitti) ja mahdollisesti vakavaa akuuttia hepatiittia sekä muita akuutteja tulehduksia, kuten keuhkokuumetta ja endokardiittia, on raportoitu (ks. kohta 4.4).

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

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www- sivusto: 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. naloksoni) 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. Naloksonin alkuannokset voivat olla 2 mg 2–3 minuutin välein, kunnes riittävä vaste saavutetaan, mutta aloitusannos ei saa ylittää 10 milligrammaa. 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 μ - ja κ - (kappa) opioidireseptoreihin. Sen vaikutus opioidiriippuvuuden ylläpitohoidossa perustuu sen hitaasti reversiibleihin ominaisuuksiin μ -opioidireseptoreiden suhteen, joka saattaa minimoida riippuvaisen potilaan aineiden tarpeen pitkään.

Opioidiagonistin kattovaikutus havaittiin kliinistä farmakologiaa selvittävässä tutkimuksessa opioidiriippuvaisilla henkilöillä.

Naloksoni on μ -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

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 heroiniiriippuvaista 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 merkittävästi 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 heroiiniriippuvaiset 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 farmakokineettiset parametrit.

Farmakokineettinen parametri	Buprenorfiini /Naloksoni 4 mg	Buprenorfiini /Naloksoni 8 mg	Buprenorfiini /Naloksoni 16 mg
C_{max} ng/ml	1,84 (39)	3,0 (51)	5,95 (38)
AUC ₀₋₄₈ tuntia ng/ml	12,52 (35)	20,22 (43)	34,89 (33)

Jakautuminen

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

Biotransformaatio ja eliminaatio

Buprenorfiini metaboloituu 14-N-dealkylaation sekä kantamolekyylin ja dealkyloituneen metaboliitin glukurokonjugaation kautta. Kliiniset tiedot osoittavat, että CYP3A4-entsyymi saa aikaan buprenorfiinin N-dealkylaation. N-dealkyylibuprenorfiini on μ -opioidiagonisti, jolla on heikko luontainen aktiivisuus. Buprenorfiini eliminoituu bi- tai tri-eksponentiaalisesti ja sen puoliintumisaika plasmassa on keskimäärin 32 tuntia.

Buprenorfiini eliminoituu glukurokonjugoitujen metaboliittien sappierityksen kautta pääasiallisesti (70 %) ulosteisiin, loppu eliminoituu virtsaan.

Naloksoni

Imeytyminen ja jakautuminen

Suonensisäisen annon jälkeen naloksoni jakautuu nopeasti (jakautumisen puoliintumisaika on ~ 4 minuuttia). Suun kautta otettuna naloksoni on tuskin mitattavissa plasmasta;

buprenorfiinin/naloksonin kielen alle antamisen jälkeen plasman naloksonipitoisuudet ovat alhaiset ja laskevat nopeasti.

Biotransformaatio

Lääkevalmiste metaboloituu maksassa pääosin glukuronidikonjugaation kautta ja se erittyy virtsaan. Naloksonin keskimääräinen puoliintumisaika plasmassa on 1,2 tuntia.

Erityiset potilasryhmät

Iäkkäät

Tietoja farmakokinetiikasta iäkkäillä potilailla ei ole.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten kautta tapahtuvalla eliminoitumisella on suhteellisen vähäinen osuus (~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 3 on yhteenvedo klinisen tutkimuksen tuloksista. Tutkimuksessa altistus määritettiin terveillä ja maksan vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla, joille annettiin kerta-annos buprenorfiini/naloksoni 2,0/0,5 mg -resoribletteja.

Farmakokineettinen parametri	Lievä maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka A) (n=9)	Keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka B) (n=8)	Vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka C) (n=8)
Buprenorfiini			
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
Naloksoni			
C_{max}	Samaa luokkaa kuin verrokkiryhmässä	2,7-kertainen suurenema	11,3-kertainen suurenema
AUC_{last}	0,2-kertainen pienemä	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 opioidagonistin 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/m² 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 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, 30 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/m²). Kaikissa annosryhmissä havaittiin hyvänlaatuisten kiven 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

2 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: {PP kuukausi VVVV}

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: {PP kuukausi VVVV}

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

3.9.2018