

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Buprenorphine Orion 5 mikrog/t depotlaastari
Buprenorphine Orion 10 mikrog/t depotlaastari
Buprenorphine Orion 20 mikrog/t depotlaastari

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

- 5 mikrog/t: Yksi depotlaastari sisältää 5 mg buprenorfiinia.
Vaikuttavaa ainetta sisältävä pinta-ala: 6,25 cm².
Nimellinen vapautumisnopeus: 5 mikrogrammaa buprenorfiinia tuntia kohti (7 päivän aikana).
- 10 mikrog/t: Yksi depotlaastari sisältää 10 mg buprenorfiinia.
Vaikuttavaa ainetta sisältävä pinta-ala: 12,5 cm².
Nimellinen vapautumisnopeus: 10 mikrogrammaa buprenorfiinia tuntia kohti (7 päivän aikana).
- 20 mikrog/t: Yksi depotlaastari sisältää 20 mg buprenorfiinia.
Vaikuttavaa ainetta sisältävä pinta-ala: 25 cm².
Nimellinen vapautumisnopeus: 20 mikrogrammaa buprenorfiinia tuntia kohti (7 päivän aikana).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depotlaastari.

Suorakulmion muotoinen, pyöreäkulmainen laastari, jonka beigenväriseseen verkkotaustaan on painettu ”Buprenorphin” ja vahvuuden mukaan ”5 µg/h”, ”10 µg/h” tai ”20 µg/h”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

Buprenorphine Orion ei sovi akuutin kivun hoitoon.

Buprenorphine Orion on tarkoitettu aikuisille.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Buprenorphine Orion -depotlaastari kiinnitetään iholle seitsemän (7) päivän välein.

Vähintään 18-vuotiaat potilaat:

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

Titraus:

Buprenorphine Orion -hoidon aloitusvaiheessa lisänä annettavat lyhytvaikutteiset analgeetit saattavat olla tarpeen (ks. kohta 4.5), kunnes Buprenorphine Orion -hoidon analgeettinen teho saavutetaan.

Buprenorphine Orion -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 senhetkinen laastari tulee vaihtaa suurempaan tai laastareita tulee kiinnittää eri ihoalueille halutun annoksen saavuttamiseksi. On suositeltavaa, että iholle ei kiinnitetä useampaa kuin kahta depotlaastaria samanaikaisesti (Buprenorphine Orion -kokonaisannos saa olla enintään 40 mikrog/t). 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.

Siirtyminen muista opioideista Buprenorphine Orion -valmisteeseen:

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

Pediatriset potilaat:

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

Iäkkäät potilaat:

Buprenorphine Orion -annostusta ei tarvitse muuttaa iäkkäillä potilailla.

Munuaisten vajaatoiminta:

Buprenorphine Orion -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 Buprenorphine Orion -hoidon aikana.

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

Antotapa

Antoreitti:

Depotlaastaria käytetään 7 päivän ajan. Laastaria ei saa puolittaa eikä leikata pienempiin osiin.

Depotlaastareiden kiinnitys iholle:

Buprenorphine Orion kiinnitetään ärtymättömälle, ehjälle iholle olkavarren ulkosyrjään, rintakehän yläosaan, yläselkään tai kyljen yläosaan. Sitä ei saa kiinnittää ihoalueelle, jolla on suuria arpia. Buprenorphine Orion -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 hankausvälineitä ei saa käyttää. Ihon tulee olla kuiva ennen laastarin kiinnittämistä. Buprenorphine Orion kiinnitetään iholle heti, kun se on otettu sinetöidystä yksittäispakkauksesta. Suojakalvo poistetaan, ja depotlaastari kiinnitetään iholle painamalla sitä tiukasti kämmenellä ihoa vasten noin 30 sekunnin ajan. Samalla varmistetaan, että laastari on kauttaaltaan ja etenkin reunoistaan 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. Kylpemisen, uimisen tai suihkussa käymisen ei pitäisi vaikuttaa laastariin. Jos laastari irtoaa, sen tilalle on laitettava uusi laastari, jota pidetään 7 päivän ajan.

Laastaria ei saa käyttää, jos sinetöinti on rikkoutunut.

Hoidon kesto:

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

Hoidon lopettaminen:

Laastarin irrottamisen jälkeen seerumin buprenorfiinipitoisuudet pienenevät vähitellen, joten laastarin kipua lievittävä teho säilyy jonkin aikaa. Tämä tulee ottaa huomioon, jos Buprenorphine Orion -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 vähän tietoa (ks. kohta 4.5).

Kuume / altistus ulkoiselle lämmönlähteelle:

Potilaita on kehoitettava välttämään laastarihoidon aikana laastarin kiinnityskohdan altistamista ulkoisille lämmönlähteille, kuten lämpötyynyille, sähköhuoville, lämpölampuille, saunalle, kuumille kylvyille, lämmitetyille vesisängyille 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 opioidireaktioiden riskiä.

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:n 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 tajunnantilan aleneminen, kallonsisäinen leesio, kohonnut aivopaine tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

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

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

Buprenorphine Orion -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 Orion -valmistetta samanaikaisesti sedatiivisten lääkkeiden kanssa, on määrättävä pienin tehoava annos ja hoidon on oltava mahdollisimman lyhykestoinen (ks. myös yleiset annossuositukset kohdassa 4.2).

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).

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

CYP3A4:n estäjät saattavat suurentaa buprenorfiinipitoisuuksia (ks. kohta 4.5). Jos potilas saa jo CYP3A4:n estäjähoitoa, buprenorfiiniannos on titrattava huolellisesti, sillä potilaalle saattaa riittää pienempi annostus.

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

Kontrolloitujen ihmis- ja eläintutkimusten tulokset osoittavat, että buprenorfiinilla on vähemmän taipumusta aiheuttaa riippuvuutta kuin puhtailla opioidiagonistikipulääkkeitä. Buprenorfiinilla on todettu olevan vähäistä euforisoivaa vaikutusta ihmisellä, mikä voi johtaa lääkevalmisteen jonkinasteiseen väärinkäyttöön. Varovaisuutta on noudatettava, jos valmistetta määrätään potilaille, joilla tiedetään tai epäillään olevan anamneesissa huumeiden tai alkoholin väärinkäyttöä tai vakava psyykkinen sairaus.

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

Buprenorfiinin annossuosituksia ei saa ylittää.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset:

Buprenorfiini metaboloituu lähinnä glukuronidoitumalla ja vähäisemmässä määrin (noin 30 %) CYP3A4:n välityksellä. CYP3A4:n estäjien samanaikainen käyttö saattaa aiheuttaa plasman buprenorfiinipitoisuuksien suurenemista ja voimistaa buprenorfiinin tehoa.

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

Buprenorfiinin ja CYP3A4-entsyymin indusorien välisiä yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Buprenorfiinin ja entsyymin-indusorien (kuten fenobarbitaalin, karbamatsepiinin, fenytoiinin ja rifampisiinin) samanaikainen käyttö saattaa johtaa puhdistuman suurenemiseen ja siten mahdollisesti 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 on noudatettava 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 H₁-reseptorin antagonistit, alkoholi, anksiolyytit, neuroleptit, klonidiini ja sensukuiset aineet. Nämä yhdistelmät voimistavat buprenorfiinin keskushermoston toimintaa lamaavaa vaikutusta.

Sedatiiviset lääkkeet kuten bentsodiatsepiinit ja sen kaltaiset lääkkeet:

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

Buprenorfiinin on kuvattu toimivan puhtaana myyreseptorien agonistina, kun sitä käytetään tyypillisinä analgeettisina annoksina. Buprenorfiinin kliinisissä tutkimuksissa puhtaita myy-opioidiagonisteja saaneet tutkimushenkilöt (enintään 90 mg morfiinia suun kautta tai tätä vastaava lääkemäärä vuorokaudessa) siirrettiin buprenorfiinihoitoon. Tutkimuksissa ei ilmoitettu vieroitusoireita eikä opioidivieroituksen oireita tutkimushenkilöiden siirtyessä ensin saamastaan 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 kolmen viimeisen raskauskuukauden aikana saattaa aiheuttaa vastasyntyneelle vieroitusoireita.

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

Imetys

Buprenorfiini erittyy ihmisen rintamaitoon. Rotilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että buprenorfiini saattaa estää maidonerityksen. Saatavilla olevat eläimiä koskevat farmakodynaamiset/toksikologiset 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 saatavilla 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 kyky toimia turvallisesti liikenteessä ja käyttää koneita saattaa heikentyä. Tämä pätee etenkin hoidon alussa ja yhdessä muiden keskushermostoon vaikuttavien aineiden (esim. alkoholi, rauhoittavat aineet, sedatiivit ja unilääkkeet) kanssa. Lääkäri antaa suosituksen potilaskohtaisesti. Yleisluontoinen rajoitus ei ole tarpeen, jos potilaan annos on vakaa.

Jos lääke aiheuttaa potilaalle häiritseviä vaikutuksia (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 häiritsevät vaikutukset ovat samankaltaisia kuin muitakin opioidikipulääkkeitä käytettäessä. Niitä ovat esim. hengityslama (etenkin, jos valmistetta käytetään yhdessä muiden keskushermoston toimintaa lamaavien aineiden kanssa) ja hypotensio (ks. kohta 4.4).

Seuraavia häiritseviä vaikutuksia on esiintynyt:

Hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmän luokka	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Tuntematon
<i>Immuunijärjestelmä</i>			yliherkkyys	anafylaktinen reaktio		anafylaktoidinen reaktio
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>		ruokahaluttomuus		nestehukka		
<i>Psyykkiset häiriöt</i>		sekavuus, masentuneisuus, unettomuus, hermostuneisuus, ahdistuneisuudet	unihäiriöt, levottomuus, agitaatio, euforinen mieliala, mielialan horjuvuus, aistiharhat, painajaiset, sukupuolivietin heikkeneminen, aggressiivisuus	psykoottinen häiriö	lääkeriippuvuus, mielialan vaihtelut	depersonalisaatio
<i>Hermosto</i>	päänsärky, huimaus, uneliaisuus	vapina	sedaatio, makujen muuttuminen, dysartria, hypestesia, muistin heikkeneminen, migreeni, pyörtyminen, epänormaali koordinaatio, keskittymisvaikeudet, parestesiat	tasapainohäiriöt, puheen häiriöt	tahattomat lihassupistukset	kouristukset
<i>Silmät</i>			kuivasilmäisyys, näön hämärtyminen	näköhäiriöt, silmäluomien turvotus,		

				mioosi		
<i>Kuuloja tasapainoelin</i>			tinnitus, kierto huimaus		korvakipu	
<i>Sydän</i>			sydämentykytys, takykardia	<i>angina pectoris</i>		
<i>Verisuonisto</i>			hypotensio, verenkiertokollapsi, hypertensio, kasvojen punoitus	vasodilataatio, ortostaattinen hypotensio		
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>		hengenhädistys	yskä, hengityksen vinkuminen, nikottelu	hengityslama, hengitysvajaus, astman paheneminen, hyperventilaatio, nuha		
<i>Ruoansulatuselimi- stö</i>	ummetus, pahoinvointi, oksentelu	vatsakipu, ripuli, dyspepsia, suun kuivuminen	ilmavaivat	nielemisvaikeudet, ileus		divertikuliitti
<i>Maksa ja sappi</i>						sappikivikohtaus
<i>Iho ja ihonalainen kudokset</i>	kutina, punoitus	ihottuma, hikoilu, eksanteema	ihon kuivuus, nokkosihottuma, kosketusihottuma	kasvojen turvotus	märkärakkulat, vesikkelit	
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>		lihasteikkous	lihaskipu, lihasspasmit			
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>			virtsaumpi, virtsaamishäiriöt			
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>				erektiohäiriö, sukupuolitoimintojen häiriöt		
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Laastarin kiinnityskohdan reaktiot ¹	väsytys, asteniatilat, ääreisosien turvotus	uupumus, korkea ruumiinlämpö, jäykkyys, ödeema, vieroitusoireet, laastarin kiinnityskohdan dermatiitti ² , rintakipu	influenssan kaltaiset oireet		
<i>Tutkimukset</i>			alaniiniaminotransferaasiarvojen suureneminen, painonlasku			
<i>Vammat ja myrkytykset</i>			tapaturmaiset vammat, kaatumiset			

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

² Joissakin tapauksissa esiintyi viivästyneitä paikallisia allergisia reaktioita, joihin liittyi voimakkaita tulehduksen merkkejä. Näissä tapauksissa buprenorfiinihoito tulee lopettaa.

Buprenorfiinin käytön yhteydessä fyysisen riippuvuuden riski on pieni. Vieroitusoireiden kehittyminen buprenorfiinihoidon lopettamisen jälkeen on epätodennäköistä. Tämä saattaa johtua siitä, että buprenorfiini irtoaa hyvin hitaasti opioidireseptoreista ja plasman buprenorfiinipitoisuudet alenevat vähitellen (yleensä 30 tunnin kuluessa viimeisen laastarin irrottamisesta).

Buprenorfiinihoidon pitkäaikaisen käytön jälkeen opioidivieroituksen kaltaisten vieroitusoireiden mahdollisuutta ei kuitenkaan voida täysin sulkea pois. Tällaisia oireita ovat agitaatio, ahdistuneisuus, hermostuneisuus, unettomuus, hyperkinesia, vapina ja ruoansulatuskanavan oireet.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Odotettavissa olevat oireet ovat samankaltaisia kuin muillakin keskushermostoon vaikuttavilla kipulääkkeillä. Niitä ovat hengityslama, sedaatio, unisuus, pahoinvointi, oksentelu, kardiovaskulaarinen kollapsi ja voimakas mioosi.

Hoito

Irrota mahdolliset laastarit potilaan iholta. Varmista ilmesteiden avoimuus, järjestä ventilaatitukea tai kytke potilas hengityskoneeseen tarpeen mukaan ja huolehdi ruumiinlämmön ja nestetasapainon riittävästä ylläpitämisestä. Happea, i.v.-nestehoitoa, vasopressoreita ja muita tukitoimia tulee käyttää tarpeen mukaan.

Buprenorfiinin vaikutukset voidaan kumota spesifisellä opioidiantagonistilla kuten naloksonilla, vaikka naloksoni saattaa 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, oripaviiniyhdistykset, ATC-koodi: N02AE01

Buprenorfiini on osittainen opioidiantagonisti, joka vaikuttaa myy-opioidireseptoreihin. 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 eri syistä kuin syövästä johtuvaa kipua. Mukana oli potilaita, joilla oli keskivaikeita ja vaikeita nivelrikko- ja selkäkipuja. Buprenorfiinihoidolla saatiin kliinisesti merkittävä kivunlievitys (n. 3 pistettä BS-11-mittarilla) ja merkittävästi tehokkaampi kivunlievitys kuin plasebolla.

Muusta kuin syövästä johtuvasta kivusta kärsineillä potilailla on tehty myös pitkäaikainen avoin jatkotutkimus (n = 384). Pitkäaikaisessa hoidossa kipu pysyi hallinnassa 63 %:lla potilaista 6 kk, 39 %:lla 12 kk, 13 %:lla 18 kk ja 6 %:lla 21 kk. Lääkeannos vakiintui noin 17 %:lla potilaista 5 mg:aan, 35 %:lla potilaista 10 mg:aan ja 48 %:lla potilaista 20 mg:aan.

5.2 Farmakokineetiikka

On näyttöä siitä, että aineella on enterohepaattista uudelleenkiertoa.

Rotilla (joista osa oli tiineitä) tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että buprenorfiini läpäisee veri-aivoesteen 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 erittymisestä sappeen, koska enterohepaattinen kierto ei ole vielä täysin kehittynyt.

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

Imeytyminen

Iholle kiinnitetystä buprenorfiinilaastarista diffundoituu buprenorfiinia ihon läpi. Kliinisissä farmakologisissa tutkimuksissa mediaaniaika, jossa buprenorfiinin 10 mikrog/t -depotlaastarista vapautui elimistöön havaittavia pitoisuuksia buprenorfiinia (25 pikogrammaa/ml), oli noin 17 tuntia. Depotlaastareissa 7 päivän käytön jälkeen jäljellä olevien buprenorfiinijäämien analyysi osoitti, että laastarin alkuperäisestä annoksesta imeytyy 15 %. Biologista hyötyosuutta koskenut tutkimus, jossa laastareita verrattiin buprenorfiinin antoon laskimoon, vahvistaa, että verenkiertoon imeytyy tämä määrä buprenorfiinia. Buprenorfiinipitoisuudet pysyvät melko tasaisina laastarin 7 päivää kestävästä käytön ajan.

Laastarin kiinnityskohta:

Terveillä tutkittavilla tehty tutkimus osoitti, että buprenorfiinilaastarista vapautuvan buprenorfiinin farmakokineettinen profiili on samankaltainen riippumatta siitä, kiinnitetäänkö laastari olkavarren ulkosyrjään, rintakehän yläosaan, yläselkään vai kyljen yläosaan (keskiaksillaariviiva, 5. kylkiluuväli). Imeytyminen vaihtelee jossakin määrin kiinnityskohdan mukaan. Kun laastari kiinnitetään yläselkään, altistus on suurimmillaan noin 26 % suurempi kuin siinä tapauksessa, että laastari kiinnitetään kyljen yläosaan.

Kun terveiden tutkittavien iholle kiinnitettiin buprenorfiinilaastareita toistuvasti samaan kohtaan, altistus lähes kaksinkertaistui tutkimuksessa, jossa hoitotauko oli 14 päivää. Näin ollen kiinnityskohtien vaihtelevuus on suositeltavaa, eikä samalle ihoalueelle saa kiinnittää uutta depotlaastaria ennen kuin vasta 3–4 viikon kuluttua edellisestä.

Terveillä tutkittavilla lämpötyynyn asettaminen suoraan depotlaastarin päälle suurensi veren buprenorfiinipitoisuuksia tilapäisesti 26–55 %. Pitoisuudet palautuivat normaaleiksi 5 tunnin kuluessa lämmönlähteen poistamisesta. Näin ollen on suositeltavaa, että depotlaastarin kohdalle ei aseteta suoraa ulkoista lämmönlähdettä kuten kuumavesipulloa, lämpötyynyä tai sähköhuopaa. Kun buprenorfiinilaastarin kiinnityskohtaan 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, vakaa tilan jakautumistilavuus oli 430 l. Tämä viittaa siihen, että vaikuttavan aineen jakautumistilavuus on suuri ja vaikuttava aine hyvin lipofiilinen.

Laskimoon annettu buprenorfiini ja sen metaboliitit erittyvät sappeen ja jakautuvat useiden minuuttien kuluessa 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. Maksametabolia johtaa kahden päämetaboliitin muodostumiseen: CYP3A4-entsyymin välityksellä muodostuu norbuprenorfiinia ja UGT1A1/1A3-entsyymien välityksellä buprenorfiini-3-O-glukuronidia. Norbuprenorfiini glukuronoiduu ennen eliminoitumistaan. Buprenorfiini eliminoituu myös ulosteen kautta. Leikkauspotilailla tehdyssä tutkimuksessa buprenorfiinin kokonaiseliminaation todettiin olevan noin 55 l/t.

Norbuprenorfiini on buprenorfiinin ainoa tunnettu aktiivinen metaboliitti.

Buprenorfiinin vaikutus muiden vaikuttavien aineiden 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 mikrog/t -depotlaastarin käytön yhteydessä saavutettavina pitoisuuksina. Vaikutusta CYP2C8-, CYP2C9- ja CYP2C19-välitteiseen metaboliaan ei ole tutkittu.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

Buprenorfiinia saaneilla rotilla ei havaittu hedelmällisyyteen eikä yleiseen lisääntymiskykyyn kohdistuvia vaikutuksia. Buprenorfiinia saaneilla rotilla ja kaneilla tehdyissä alkio-sikiökehitystoksisuustutkimuksissa ei havaittu alkio-sikiötoksisia vaikutuksia. Pre- ja postnataalista kehitystoksisuutta koskeneessa tutkimuksessa buprenorfiinia saaneilla rotilla havaittiin poikaskuolleisuutta ja poikasten painon pienenemistä ja samanaikaisesti emon ruoankulutuksen vähenemistä ja kliinisiä oireita.

Geenitoksisuus

Tavanomaisten geenitoksisuustestien tulokset osoittivat, että buprenorfiini ei ole geenitoksinen.

Karsinogeenisuus

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

Systeeminen toksisuus ja dermaalinen toksisuus

Kerta-annostutkimuksissa ja toistuvaisannostutkimuksissa rotilla, kaneilla, marsuilla, koirilla ja kääpiösiioilla buprenorfiini aiheutti joko vain vähän tai ei lainkaan systeemisiä haittatapahtumia. Kaikilla tutkituilla eläinlajeilla havaittiin sen sijaan ihoärsytystä. Saatavilla olevat toksikologiset tiedot eivät osoittaneet depotlaastarien lisäaineilla herkistämrisriskiä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Liimamatriksi (sisältää buprenorfiinia):

Povidoni K90

Levuliinihappo

Oleyylioleaatti

Kopolymeeri, joka koostuu 2-etyyliheksyyliakrylaatista, butyyliakrylaatista, väkevästä akryylihaposta ja vinyylisetaatista (75:15:5:5)

Liimamatriksi (ei sisällä buprenorfiinia):

Kopolymeeri, joka koostuu 2-etyyliheksyyliakrylaatista, vinyylisetaatista,

2-hydroksietyyliakrylaatista ja glysidyyliakrylaatista (68:27:5:0,15)

Buprenorfiinia sisältävän ja sitä sisältämättömän liimamatriksin välinen kalvo on poly(eteenitereftalaattia), taustakalvo polyesteria ja irrotettava suojakalvo silikonoitua poly(eteenitereftalaattia). Painoväri on sininen.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

5 mikrog/t, 10 mikrog/t: 21 kuukautta.

20 mikrog/t: 3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Yksi lapsiturvallinen suojapussi, joka on valmistettu kerroksittaisesta komposiittimateriaalista (lapsiturvallinen paperi / PET / PE / alumiini / poly(akryylihapo-ko-eteeni).

Yksi pussi sisältää yhden depotlaastarin.

Pakkauskoot: 1, 2, 3, 4, 5, 8, 10 tai 12 depotlaastaria.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Laastaria ei saa käyttää, jos sinetti on rikkoutunut.

Käytettyjen laastarien hävittäminen:

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation

Orionintie 1

02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

5 mikrog/t: 33845

10 mikrog/t: 33846

20 mikrog/t: 33847

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

7.12.2018