

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Buprefarm 5 mikrog/tunti depotlaastari
Buprefarm 10 mikrog/tunti depotlaastari
Buprefarm 15 mikrog/tunti depotlaastari
Buprefarm 20 mikrog/tunti depotlaastari

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

[5 mikrog/tunti:]

Yksi 6,25 cm² depotlaastari sisältää 5 mg buprenorfiinia ja vapauttaa sitä 5 mikrogrammaa tunnissa 7 päivän ajan.

[10 mikrog/tunti:]

Yksi 12,5 cm² depotlaastari sisältää 10 mg buprenorfiinia ja vapauttaa sitä 10 mikrogrammaa tunnissa 7 päivän ajan.

[15 mikrog/tunti:]

Yksi 18,75 cm² depotlaastari sisältää 15 mg buprenorfiinia ja vapauttaa sitä 15 mikrogrammaa tunnissa 7 päivän ajan.

[20 mikrog/tunti:]

Yksi 25 cm² depotlaastari sisältää 20 mg buprenorfiinia ja vapauttaa sitä 20 mikrogrammaa tunnissa 7 päivän ajan.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depotlaastari

[5 mikrog/tunti:]

Suorakulmion muotoinen, vaaleanruskea laastari, jossa pyöristetyt kulmat ja merkinnät "Buprenorphin" ja "5 µg/h" sinisellä värillä.

[10 mikrog/tunti:]

Suorakulmion muotoinen, vaaleanruskea laastari, jossa pyöristetyt kulmat ja merkinnät "Buprenorphin" ja "10 µg/h" sinisellä värillä.

[15 mikrog/tunti:]

Suorakulmion muotoinen, vaaleanruskea laastari, jossa pyöristetyt kulmat ja merkinnät "Buprenorphin" ja "15 µg/h" sinisellä värillä.

[20 mikrog/tunti:]

Suorakulmion muotoinen, vaaleanruskea laastari, jossa pyöristetyt kulmat ja merkinnät "Buprenorphin" ja "20 µg/h" sinisellä värillä.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

opioidia.

Buprefarm ei sovi akuutin kivun hoitoon.

Buprefarm on tarkoitettu aikuisille.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Vähintään 18-vuotiaat potilaat:

Aloitusannoksena tulee käyttää pienintä Buprefarm-annosta (Buprefarm 5 mikrog/tunti depotlaastari). Potilaan aiempi opioidien käyttö (ks. kohta 4.5), nykyinen yleiskunto ja lääketieteellinen terveydentila on otettava huomioon.

Titraus

Buprefarm-hoidon aloitusvaiheessa lyhytvaikutteinen analgeettinen lisälääkitys voi olla tarpeellinen (ks. kohta 4.5) kunnes Buprefarm-hoidon analgeettinen teho saavutetaan.

Buprefarm-annostusta voidaan titrata suuremmaksi tarpeen mukaan 3 vuorokauden kuluttua, kun annoksen maksimivaikutus on saavutettu. Tämän jälkeen annosta voidaan titrata suuremmaksi potilaan kipulääkityksen lisäämistarpeen mukaan ja perustuen potilaan analgeettiseen vasteeseen.

Annosta suurennettaessa nykyinen laastari tulee korvata suuremmalla laastarilla tai laastareita tulee kiinnittää eri ihoalueille halutun annostuksen saavuttamiseksi. Laastareita ei suositella kiinnittävän enempää kuin kaksi kappaletta samanaikaisesti, eikä buprenorfiinin kokonaisannoksen tulisi ylittää 40 mikrog/tunti. Uutta laastaria ei tulisi kiinnittää samaan kohtaan iholla seuraavien 3-4 viikon aikana (ks. kohta 5.2). Potilaita tulee seurata huolellisesti ja säännöllisesti optimaalisen annostuksen ja hoidon keston arvioimiseksi.

Buprefarm-depotlaastari kiinnitetään iholle 7 vuorokauden välein.

Käyttöaika

Buprefarm-hoitoa ei milloinkaan tule käyttää pidempään kuin on ehdottoman välttämätöntä. Jos sairauden luonne ja vaikeusaste vaativat pitkäaikaista Buprefarm-hoitoa, potilasta on seurattava huolellisesti ja säännöllisesti (tauottamalla hoitoa tarpeen mukaan), jotta voidaan arvioida potilaan mahdollinen hoidon jatkamistarve ja annostus.

Hoidon lopettaminen

Laastarin irrottamisen jälkeen seerumin buprenorfiinipitoisuudet pienenevät vähitellen, joten kipua lievittävä teho säilyy jonkin aikaa. Tämä tulee ottaa huomioon, jos Buprefarm-hoidon jälkeen siirrytään muihin opioideihin. Yleisenä sääntönä muita opioideja ei tulisi ottaa käyttöön ennen kuin laastarin poistamisesta on kulunut 24 tuntia.. Tällä hetkellä muiden opioidien aloitusannoksista depotlaastarihoidon lopettamisen jälkeen on saatavilla tietoa vain rajallisesti (ks. kohta 4.5).

Siirtyminen muista opioideista

Buprefarm-valmistetta voidaan käyttää vaihtoehtona muiden opioidien sijasta. Tällöin potilaiden hoito tulee aloittaa pienimmällä saatavissa olevalla annoksella (Buprefarm 5 mikrog/tunti depotlaastari) ja lyhytvaikutteisten analgeettisten käyttöä (ks. kohta 4.5) tulee jatkaa titrausvaiheen aikana tarpeen mukaan.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Iäkkäiden potilaiden Buprefarm-annostusta ei tarvitse muuttaa.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminnasta kärsivien potilaiden Buprefarm-annostusta ei tarvitse muuttaa.

Maksan vajaatoiminta

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

Jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta, buprenorfiini voi kumuloitua elimistöön Buprefarm-hoidon aikana. Vaihtoehtoisia hoitomuotoja tulisi harkita, ja näiden potilaiden Buprefarm-hoidossa on noudatettava varovaisuutta, tai hoito tulee välttää täysin.

Pediatriset potilaat

Buprefarm-hoidon turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiailla lapsilla ja nuorilla ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Buprefarm-depotlaastari on tarkoitettu transdermaaliseen käyttöön. Laastaria ei saa puolittaa tai jakaa pienempiin osiin.

Jos suojaussin sinetti on rikkoutunut, älä käytä laastaria.

Laastarin kiinnitys

Buprefarm kiinnitetään ärtymättömälle ja ehjälle iholle olkavarren ulkosyrjään, rintakehän yläosaan, yläselkään tai rintakehän sivuun. Sitä ei saa kiinnittää ihoalueelle, jolla on suuria arpia. Buprefarm kiinnitetään ihoalueelle, jolla on suhteellisen vähän tai tuskin lainkaan ihokarvoja. Jos tällaisia ihoalueita ei ole, kiinnityskohdan ihokarvat on leikattava pois saksilla. Niitä ei saa ajella.

Jos kiinnityskohta on puhdistettava, tulee siihen käyttää ainoastaan puhdasta vettä. Saippuaa, alkoholia, öljyä, emulsioita tai hankaavia välineitä ei saa käyttää. Ihon on oltava kuiva ennen laastarin kiinnitystä. Buprefarm on kiinnitettävä paikalleen välittömästi sinetöidyn pakkauksen avaamisen jälkeen. Suojakalvon poistamisen jälkeen depotlaastaria painetaan lujasti paikoilleen kämmenen avulla noin 30 sekunnin ajan. Kiinnitettäessä on varmistuttava siitä, että koko laastarin pinta pääsee kosketuksiin ihon kanssa, ja että etenkin reunat ovat hyvin kiinnittyneet. Jos laastarin reunat alkavat irrota ihosta, ne voidaan kiinnittää uudelleen siihen sopivalla ihoteipillä, jotta voidaan varmistua laastarin pysyvyydestä 7 vuorokauden ajan. Depotlaastari on tarkoitettu käytettäväksi yhtäjaksoisesti 7 vuorokauden ajan. Suihkussa käynnin, kylpemisen tai uimisen ei pitäisi vaikuttaa laastariin. Jos laastari irtoaa, on tilalle kiinnitettävä uusi laastari, jota käytetään 7 vuorokauden ajan.

4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille,
- opioidiriippuvaraiset tai huumevieroitushoidossa olevat potilaat,
- tilanteet, joissa hengityskeskus ja hengitystoiminta ovat vaikeasti lamaantuneet tai saattavat lamaantua vaikeasti,
- MAO-estäjiä käyttävät potilaat, tai potilaat, jotka 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 varoimet

Buprenorfiinin käytössä tulisi noudattaa erityistä varovaisuutta, jos potilaalla on akuutti alkoholimyrkytys, pään vamma, sokki, tuntemattomasta syystä johtuva tajunnan tilan aleneminen, kallonsisäisiä leesioita, kohonnut kallonsisäinen paine tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

Buprenorfiini voi alentaa kouristuskykyä potilailla, joilla on aiemmin esiintynyt

kouristuskohtauksia.

Buprenorfiinin käyttöön on liittynyt merkittävää hengityslamaa, erityisesti laskimoannostelun yhteydessä. Useat yliannostustapaukset ovat johtaneet kuolemaan, kun huumeriippuvalaiset henkilöt ovat käyttäneet buprenorfiinia suonsisäisesti, yleensä samanaikaisesti bentsodiatsepiinien kanssa. Myös etanolin, bentsodiatsepiinien ja buprenorfiinin yhteiskäytöstä johtuvia kuolemaan johtaneita yliannostuksia on raportoitu.

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

Buprefarm 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 Buprefarm-valmistetta samanaikaisesti sedatiivisten lääkkeiden kanssa, on määrättävä pienin tehoava annos ja hoidon on oltava mahdollisimman lyhytkestoinen (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).

Koska CYP3A4-estäjät voivat nostaa buprenorfiinin pitoisuuksia (ks. kohta 4.5), CYP3A4-estäjiä saaneiden potilaiden Buprefarm-annostuksen titraus on suoritettava huolellisesti, koska näille potilaille voi riittää myös pienempi annostus.

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

Valvotut ihmis- ja eläintutkimukset osoittavat, että buprenorfiinilla on vähemmän taipumusta aiheuttaa riippuvuutta kuin puhtailla agonistikipuläkkeillä. Ihmisellä on havaittu rajallista euforisoivaa vaikutusta buprenorfiinin käytön yhteydessä. Tämä voi aiheuttaa jonkinlaista lääkevalmisteen väärinkäyttöä. Valmisteen määräämisessä on noudatettava varovaisuutta, jos valmistetta määrätään potilaille, joilla tiedetään tai epäillään olevan huumeiden tai alkoholin väärinkäyttöä tai vakava psyykinen sairaus.

Buprenorfiinin pitkäaikainen käyttö voi aiheuttaa fyysistä riippuvuutta. Vieroitusoireet ovat esiintyessään yleensä lieviä, alkavat noin 2 vuorokauden kuluttua ja jatkuvat enintään 2 viikon ajan. Vieroitusoireita ovat agitaatio, ahdistuneisuus, hermostuneisuus, unettomuus, hyperkinesia, vapina ja ruuansulatuskanavan oireet.

Buprefarm-annossuosituksia ei saa ylittää.

Kuumepotilaat tai ulkoisille lämmönlähteille altistuminen:

Potilaita tulee kehottaa välttämään laastarin kiinnityskohdan altistamista ulkoisille lämmönlähteille, kuten lämpötyynyille, sähköhuoille, lämpölampuille, saunalle, poreammeille, lämmitetyille vesisängyille jne., sillä tämä saattaa lisätä buprenorfiinin imeytymistä elimistöön. Kuumeisia potilaita hoidettaessa on muistettava, että myös kuume saattaa lisätä buprenorfiinin imeytymistä, mikä voi nostaa plasman buprenorfiinipitoisuuksia ja siten myös opioidien haittavaikutusten riskiä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

Muiden aktiivisten aineiden vaikutus buprenorfiinin farmakokinetiikkaan:

Buprenorfiini metaboloituu lähinnä glukuronidoitumalla ja vähäisemmässä määrin (noin 30 %) CYP3A4:n välityksellä. CYP3A4-estäjien samanaikainen käyttö saattaa aiheuttaa plasman

buprenorfiinipitoisuuksien nousua ja voimistaa buprenorfiinin vaikutusta.

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

Buprenorfiinin ja CYP3A4-entsyymi-indusioijien välisiä yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Buprenorfiinin ja entsyymi-indusioijien (kuten fenobarbitaalin, karbamatsepiinin, fenytoinin 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 käytössä on samanaikaisesti myös seuraavia aineita:

Muut keskushermoston toimintaa lamaavat aineet: muut opioidijohdannaiset (esim. morfiinia, dekstropropoksifeeniä, kodeiinia, dekstrometorfaania tai noskapiinia sisältävät kipu- ja yskänlääkkeet). Tietty masennuslääkkeet, sedatiiviset H_1 -reseptorin antagonistit, alkoholi, anksiolyytit, neuroleptit, klonidiini ja sen sukuiset aineet. Nämä yhdistelmät voimistavat 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 myy-reseptorien agonistina, kun sitä käytetään tyyppillisinä analgeettisina annoksina. Buprenorfiinin kliinisissä tutkimuksissa puhtaita myyopioidiagonisteja saaneet tutkimushenkilöt (enintään 90 mg morfiinia suun kautta tai tätä vastaavan lääkemäärän 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

Buprenorfiinin käytöstä raskauden aikana ei ole tietoa tai tieto on rajallista. Eläintutkimuksissa 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 opioidien vieroitusoireita.

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

Imetys

Buprenorfiini erittyy ihmisen rintamaitoon. Rotilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että buprenorfiini saattaa estää maidonerityksen. Eläintutkimuksista saadut farmakodynamiikan/toksikologian tulokset ovat osoittaneet, että buprenorfiini erittyy maitoon (ks. kohta 5.3). Tämän vuoksi 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

Buprenorfiini vaikuttaa voimakkaasti 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, kuten alkoholi, rauhoittavat lääkkeet, sedatiivit ja unilääkkeet. Lääkäri antaa suosituksen potilaskohtaisesti. Yleisluontoinen rajoitus ei ole tarpeen, jos potilaan annos on vakaa.

Jos lääke aiheuttaa potilaalle ei-toivottuja vaikutuksia (esim. huimausta, uneliaisuutta, hämartyntä näkökykyä) hoidon alussa tai annosta titrattaessa suuremmaksi, hän ei saa ajaa eikä käyttää koneita ennen kuin laastarin poistamisesta on kulunut vähintään 24 tuntia.

4.8 Haittavaikutukset

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

Seuraavia haittavaikutuksia on esiintynyt:

<u>Elinjärjestelmän</u> <u>MedDRA</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> (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, hallusinaatiot, painajaiset, sukupuolivietin heikkeneminen Aggressiivisuus	Psykoottinen häiriö	Lääkeriippuvuus, mielialan vaihtelut	Depersonalisaatio
<u>Hermosto</u>	Päänsärky, huimaus, uneliaisuudet	Vapina	Sedaatio, makuistinn muutokset, dysartria, hypestasia, muistin heikkeneminen, migreeni, pyörtyminen, epänormaali koordinaatio, keskittymisvaikeudet, parestesia	Tasapainohäiriöt, puhehäiriöt	Tahattomat lihassupistukset	Kouristukset
<u>Silmät</u>			Kuivat silmät, näön hämärtyminen	Näköhäiriöt silmäluomien		

<u>Elinjärjestelm</u> <u>äluokka</u> <u>MedDRA</u>	<u>Hyvin</u> <u>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</u> <u>harvinaiset</u> (<1/10 000)	<u>Tuntema-</u> <u>ton</u> (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
				turvotus, mioosi		
<u>Kuulo ja</u> <u>tasapainoelin</u>			Tinnitus, kiertohuimaus		Korvakipu	
<u>Sydän</u>			Sydämen tykytys, takykardia	Angina pectoris		
<u>Verisuonisto</u>			Hypotensio, verenkiertokollapsi, hypertensio, kasvojen punoitus	Vasodilaatio, ortostaattinen hypotensio		
<u>Hengityselimet,</u> <u>rintakehä ja</u> <u>välikarsina</u>		Hengenahdi stus	Yskä, hengityksen vinkuminen, hikka,	Hengityslama , hengitysva- jaus, astman paheneminen, hyperventilaatio, riniitti		
<u>Ruoansulatuseli</u> <u>mistö</u>	Ummetus Pahoin- vointi, oksentelu	Vatsakipu, ripuli, dyspepsia, suun kuivuminen	Ilmavaivat	Dysfagia, ileus,		Divertiku- liitti
<u>Maksa ja sappi</u>						Sappikivi- kohtaus
<u>Iho ja</u> <u>ihonalainen</u> <u>kudos</u>	Kutina, punoitus	Ihottuma, hikoilu, eksanteema	Ihon kuivuminen, urtikaria, kosketusihottuma	Kasvojen turvotus	Märkärak- kulat, vesikkelit	
<u>Luusto, lihakset</u> <u>ja sidekudos</u>		Lihashaikeus	Lihaskipu, lihasspasmit			
<u>Munuaiset ja</u> <u>virtsatiet</u>			Virtsainkontinenssi Virtsaumpi, Virtsantulon viipyminen			
<u>Sukupuolielimet</u> <u>ja rinnat</u>				Erektiohäiriö, sukupuolitoi- mintojen häiriöt		
<u>Yleisoireet ja</u> <u>antopaikassa</u> <u>todettavat haitat</u>	Kiinnityskohdan reaktiot ¹	Väsymys, asteniatilat, perifeerinen ödeema	Uupumus, kuume, jäykkyys, ödeema, lääkkeiden vieroitusoireet, kiinnityskohdan ihotulehdus*, rintakipu	Influenssan kaltaiset oireet		Vastasyntyneen lääkevieroitusoire yhtymä
<u>Tutkimukset</u>			Alaniiniaminotransfer- aasiarvojen nousu, laihtuminen			
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatit			Tapaturmaiset vammat, kaatuminen			

* Joissakin tapauksissa esiintyi viivästyneitä paikallisia allergisia reaktioita, joihin liittyi

voimakkaita tulehduksen merkkejä. Näissä tapauksissa buprenorfiinihoito tulee lopettaa.

¹ Näihin kuuluvat kiinnityskohdan punoitus, ödeema, kutina ja ihottuma.

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). Pitkäaikaisen buprenorfiinin käytön jälkeen opioidivieroituksen kaltaisten vieroitusoireiden mahdollisuutta ei kuitenkaan voida täysin sulkea pois. Vieroitusoireita 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 ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

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

Hoito: Mahdolliset laastarit on irrotettava potilaan iholta. Varmista ilmatiet, järjestä ventilaatitukea tai kytke potilas hengityskoneeseen tarpeen mukaan ja huolehdi ruumiinlämmön ja nestetasapainon asianmukaisesta ylläpitämisestä. Happea, i.v. nestehoitoa, vasopressoreita ja muita tukihaittoja tulee käyttää tarpeen mukaan.

Buprenorfiinin vaikutukset voidaan kumota spesifisellä opioidiantagonistilla, kuten naloksonilla. Naloksoni saattaa kuitenkin olla vähemmän tehokas buprenorfiinin vaikutusten kumoamisessa verrattuna muihin μ -opioidiagonisteihin. Hoito laskimonsisäisellä naloksonilla tulisi aloittaa tavallisin annostuksin, mutta korkea annostus voi olla tarpeen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

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

Valmisteen teho on osoitettu seitsemässä faasi III -tutkimuksessa. Tutkimukset ovat kestäneet enintään 12 viikkoa, ja ne on tehty potilailla, joilla on ollut erilaisia ei-maligneja kiputiloja.

Mukana oli potilaita, joilla oli keskivaikeita ja vaikeita nivelrikko- ja selkäkipuja.

Buprenorfiinihoidolla saatiin kliinisesti merkittävä kivunlievitys (n. 3 pistettä BS-11-mittarilla) ja merkitsevästi tehokkaampi kivunlievitys kuin plasebolla.

Ei-malignista kivusta kärsivillä potilailla on tehty myös pitkäaikainen avoin jatkotutkimus (n=384). Pitkäaikaisessa hoidossa 63 % potilaista kipu pysyi hallinnassa 6 kk ajan, 39 % potilaista 12 kk, 13

% potilaista 18 kk, ja 6 % potilaista 21 kk. Lääkeannokset vakiintuivat noin 17 % potilaista 5 mg tasolle, 35 % potilaista mg tasolle ja 48 % potilaista 20 mg tasolle.

5.2 Farmakokineetiikka

On näyttöä siitä, että aineella on enterohepaattista kiertoa.

Tiineillä ja ei-tiineillä rotilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että buprenorfiini läpäisee veriaivoesteen ja istukan. Pitoisuudet aivoissa olivat parenteraalisen annon jälkeen 2–3 kertaa suuremmat kuin peroraalisen annon jälkeen (buprenorfiinia esiintyi aivoissa vain muuttumattomassa muodossa.) Lihakseen tai suun kautta annettu buprenorfiini kumuloituu nähtävästi sikiön ruoansulatuskanavan lumeniin, mikä johtuu oletettavasti sen eliminoitumisesta sapen kautta, sillä enterohepaattinen kierto ei ole vielä täysin kehittynyt.

Kustakin depotlaastarista vapautuu buprenorfiinia tasaiseen tahtiin enintään seitsemän päivän ajan. Vakaa tila saavutetaan ensimmäisen laastarin käyttöjakson aikana. Kun buprenorfiinilaastari poistetaan, elimistön buprenorfiinipitoisuudet pienenevät keskimäärin 50 % 12 tunnin aikana (vaihteluväli 10–24 tuntia).

Imeytyminen:

Buprenorfiinilaastarin kiinnityksen jälkeen siitä diffundoituu buprenorfiinia ihon läpi. Kliinisissä farmakologisissa tutkimuksissa mediaaniaika, jossa buprenorfiini 10 mikrog/tunti -depotlaastarista vapautui elimistöön havaittavia pitoisuuksia buprenorfiinia (25 pikog/ml), oli noin 17 tuntia. Laastareihin 7 päivän käytön jälkeen jääneiden buprenorfiinijäänteiden analyysi osoitti, että laastarista imeytyy noin 15 % alkuperäisestä annoksesta. Hyötyosuustutkimus, jossa depotlaastari annostelua verrattiin laskimoannosteluun, osoitti, että tämä määrä imeytyy elimistöön systeemisesti. Buprenorfiinipitoisuudet pysyvät melko tasaisina laastarin 7 päivää kestävästä käytön ajan.

Kiinnityskohta:

Terveillä koehenkilöillä tehty tutkimus osoitti, että buprenorfiinin farmakokineettinen profiili on samanlainen riippumatta siitä, kiinnitetäänkö laastari olkavarren ulkosyrjään, rintakehän yläosaan, yläselkään vai rintakehän sivuun (keskiaksillaariviivaan 5. kylkiluuväliin). Imeytyminen vaihtelee jossakin määrin kiinnityskohdan mukaan. Kun laastari kiinnitetään yläselkään, altistus on enintään noin 26 % suurempi kuin jos laastari kiinnitetään rintakehän sivuun.

Kun terveiden koehenkilöiden iholle kiinnitettiin tutkimuksessa buprenorfiinilaastareita toistuvasti samaan kohtaan, altistus lähes kaksinkertaistui, kun kiinnityskohta jätettiin lepäämään 14 vuorokaudeksi. Tämän vuoksi kiinnityskohtien vaihtelevuus on suositeltavaa, eikä samalle ihoalueelle saa kiinnittää uutta depotlaastaria ennen kuin vasta 3–4 viikon kuluttua edellisestä.

Terveillä koehenkilöillä lämpötyynyn asettaminen suoraan depotlaastarin päälle nosti veren buprenorfiinipitoisuuksia tilapäisesti 26–55 %. Pitoisuudet palautuivat normaaleiksi 5 tunnin kuluessa lämmönlähteen poistamisesta. Tämän vuoksi depotlaastarin kohdalle ei ole suositeltavaa asettaa suoraa ulkoista lämmönlähdettä, kuten kuumavesipulloa, lämpötyynyä tai sähköhuopaa. Kun buprenorfiinilaastarin kiinnityskohtaan asetettiin lämpötyyny välittömästi laastarin poistamisen jälkeen, ihoon jääneen lääkkeen imeytyminen ei muuttunut.

Jakautuminen:

Buprenorfiini sitoutuu plasman proteiineihin noin 96-prosenttisesti.

Laskimoon annettulla buprenorfiinilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että lääkkeen jakautumistilavuus on suuri. Tämä viittaa siihen, että buprenorfiini jakautuu laajalti elimistöön. Tutkimuksessa, jossa terveille koehenkilöille annettiin buprenorfiinia laskimoon, vakaan tilan jakautumistilavuus oli 430 litraa. 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 lähes olematonta. Ihon läpi annettu buprenorfiini eliminoituu maksametabolian kautta ja erittyy sitten sappeen.

Vesiliukoiset metaboliitit eliminoituvat munuaisteitse. CYP3A4- ja UGT1A1/1A3-entsyymien kautta tapahtuva maksametabolia johtaa kahden ensisijaisen metaboliitin, norbuprenorfiinin ja buprenorfiini-3-O-glukuronidin muodostukseen tässä järjestyksessä. Norbuprenorfiini glukuronoiduu ennen eliminoitumistaan. Buprenorfiini eliminoituu myös ulosteen kautta. Leikkauksesta toipuvilla potilailla tehdyssä tutkimuksessa buprenorfiinin kokonaiseliminaation todettiin olevan noin 55 litraa/tunti.

Norbuprenorfiini on buprenorfiinin ainoa tunnettu aktiivinen metaboliitti.

Buprenorfiinin vaikutus muiden lääkeaineiden farmakokinetiikkaan:

Ihmisen maksan mikrosomeilla ja maksasoluilla tehtyjen in vitro -tutkimusten perusteella buprenorfiini ei estä CYP450- järjestelmän, CYP1A2-, CYP2A6- eikä CYP3A4-entsyymivälitteistä metaboliaa, kun sitä käytetään 20 µg/tunti-buprenorfiinidepotlaastarin 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 toistuvan annostelun tutkimuksissa rotilla, kaneilla, marsuilla, koirilla ja kääpiösiioilla buprenorfiinilaastari aiheutti vain vähän, jos lainkaan systeemisiä haittatapahtumia. Kaikilla tutkituilla eläinlajeilla havaittiin sen sijaan ihoärsytystä. Saatavilla olevat toksikologiset tiedot eivät viitanneet siihen, että depotlaastarien lisäaineilla olisi herkistävää potentiaalia.

Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

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

Geenitoksisuus

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

Karsinogeenisuus

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Liimamatriksi (sisältää buprenorfiinia):

povidoni K90

levuliinihappo

oleyylioleaatti

akryylihappo-butyyliaakrylaatti-(2-etyyliheksyyli)akrylaatti-vinyyliaasetatikopolymeeri (5:15:75:5)

Liimamatriksi (Ei sisällä buprenorfiinia):

2-etyyliheksyyli)akrylaatti-glysydyylimetakrylaatti-(2-hydroksietyyli)akrylaatti-

vinyyliasetaattikopolymeeri (68:0,15:5:27)

Eri liimamatrikseja erottava kalvo: polyeteenitereftalaattikalvo

Taustakalvo: polyesteri

Suojakalvo: Silikonoitu polyeteenitereftalaattikalvo

Sininen painomuste

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

[5 mikrog/tunti], [10 mikrog/tunti] & [15 mikrog/tunti]:
21 kuukautta
[20 mikrog/tunti]:
36 kuukautta

6.4 Säilytys

[5 mikrog/tunti], [10 mikrog/tunti] & [15 mikrog/tunti]:
Säilytä alle 25 °C.
[20 mikrog/tunti]:
Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko

Jokainen depotlaastari on pakattu lapsiturvalliseen paperi/PET/Alumiini/ Akryylihapo-eteeni-kopolymeeri (=Surlyn). Kukin suojapussi sisältää yhden depotlaastarin.

Pakkaukset:

Pakkaukset sisältävät 1, 2, 3, 4, 5, 8, 10 tai 12 yksittäispakattua, sinetöityä depotlaastaria.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Laastaria vaihdettaessa käytetty laastari on poistettava iholta, taitettava kaksinkerroin liimapinta sisäänpäin. Laastari on hävitettävä turvallisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orifarm Generics A/S
Energivej 15
DK-5260 Odense S
Tanska
info@orifarm.com

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[5 mikrog/tunti]: 33329
[10 mikrog/tunti]: 33330
[15 mikrog/tunti]: 36073

[20 mikrog/tunti]: 33331

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: [täytetään kansallisesti]

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.10.2018