

VALMISTEYHTEEN VETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Buprenorphine ratiopharm 35 mikrog/t depotlaastari
Buprenorphine ratiopharm 52,5 mikrog/t depotlaastari
Buprenorphine ratiopharm 70 mikrog/t depotlaastari

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Buprenorphine ratiopharm 35 mikrog/t depotlaastari

Yksi depotlaastari sisältää 20 mg buprenorfiinia.

Vaikuttavan aineen sisältävä pinta-ala on 25 cm².

Nimellinen vapautumisnopeus on 35 mikrogrammaa buprenorfiinia tunnissa (96 tunnin ajan).

Buprenorphine ratiopharm 52,5 mikrog/t depotlaastari

Yksi depotlaastari sisältää 30 mg buprenorfiinia.

Vaikuttavan aineen sisältävä pinta-ala on 37,5 cm².

Nimellinen vapautumisnopeus on 52,5 mikrogrammaa buprenorfiinia tunnissa (96 tunnin ajan).

Buprenorphine ratiopharm 70 mikrog/t depotlaastari

Yksi depotlaastari sisältää 40 mg buprenorfiinia.

Vaikuttavan aineen sisältävä pinta-ala on 50 cm².

Nimellinen vapautumisnopeus on 70 mikrogrammaa buprenorfiinia tunnissa (96 tunnin ajan).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depotlaastari

Buprenorphine ratiopharm 35 mikrog/t depotlaastari

Suorakaiteen muotoinen, pyörästettyreunainen, päältä beigen verkkokankaan peittämä laastari, jossa sinisellä merkinnät ”Buprenorphin” ja ”35 µg/h”.

Buprenorphine ratiopharm 52,5 mikrog/t depotlaastari

Suorakaiteen muotoinen, pyörästettyreunainen, päältä beigen verkkokankaan peittämä laastari, jossa sinisellä merkinnät ”Buprenorphin” ja ”52.5 µg/h”.

Buprenorphine ratiopharm 70 mikrog/t depotlaastari

Suorakaiteen muotoinen, pyörästettyreunainen, päältä beigen verkkokankaan peittämä laastari, jossa sinisellä merkinnät ”Buprenorphin” ja ”70 µg/h”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Kohtalainen tai vaikea syöpäkipu tai muu vaikea kipu, joka ei reagoi opioideihin kuulumattomiin kipulääkkeisiin.

Buprenorphine ratiopharm ei sovi akuutin kivun hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Yli 18-vuotiaat potilaat

Annos on sovitettava jokaisen potilaan kliiniseen tilaan (kivun voimakkuus, kärsimys, yksilölliset reaktiot). Hoidossa on käytettävä pienintä mahdollista, riittävän kivunlievityksen tuovaa annosta. Näitä depotlaastareita on saatavana kolmena eri vahvuutena: Buprenorphine ratiopharm 35 mikrog/t, Buprenorphine ratiopharm 52,5 mikrog/t ja Buprenorphine ratiopharm 70 mikrog/t.

Aloitusannoksen valinta: Potilaille, jotka eivät aiemmin ole saaneet mitään kipulääkitystä, on aluksi määrättävä pienintä vahvuutta, eli Buprenorphine ratiopharm 35 mikrog/t -laastareita. Potilaille, joita on hoidettu WHO:n luokan I kipulääkkeillä (opioideihin kuulumattomat lääkkeet) tai luokan II kipulääkkeillä (miedot opioidit), on myös aluksi määrättävä Buprenorphine ratiopharm 35 mikrog/t -laastareita. WHO:n suositusten mukaan opioideihin kuulumattoman kipulääkkeen käyttöä voi jatkaa, riippuen potilaan lääketieteellisestä kokonaistilanteesta.

Kun hoito vaihdetaan luokan III kipulääkkeestä (vahvat opioidit) Buprenorphine ratiopharm -laastareihin, on aloituslaastarin vahvuuden valinnassa huomioitava aiemman lääkkeen ominaisuudet, sen antotapa ja keskimääräinen vuorokausiannos, jottei potilaan kipu palaisi takaisin. Yleensä on suositeltavaa lähteä titraamaan annosta yksilöllisesti pienimmästä depotlaastarivahvuudesta (Buprenorphine ratiopharm 35 mikrog/t). Kliininen kokemus on osoittanut, että potilaat, jotka aiemmin ovat saaneet suurehkoa annosta vahvaa opioidia (vastaten noin 120 mg morfiinia suun kautta), voivat aloittaa hoidon seuraavaksi suuremmalla depotlaastarivahvuudella (ks. lisäksi kohta 5.1).

Jotta yksilöllinen annostitraus onnistuisi asianmukaisen ajan kuluessa, on potilaalle tarjottava riittävästi lisäkipulääkkeitä lääkeainetta välittömästi vapauttavina lääkemuotoina.

Buprenorphine ratiopharm –valmisteen tarpeellinen vahvuus on sovitettava yksilöllisesti ja tarkistettava säännöllisin välein.

Ensimmäisen Buprenorphine ratiopharm -depotlaastarin kiinnittämisen jälkeen buprenorfiinipitoisuus seerumissa nousee hitaasti potilailla, jotka aiemmin ovat saaneet kipulääkitystä, että potilailla, jotka eivät aiemmin ole saaneet kipulääkitystä. Näin ollen on epätodennäköistä, että vaikutus alkaisi kovin nopeasti hoidon alussa. Kipulääkityksen tehoa voidaan siksi arvioida ensimmäisen kerran vasta 24 tunnin kuluttua.

Potilaan aiemmin käyttämää kipulääkitystä (lukuun ottamatta ihon kautta annosteltavat opioidit) on ensimmäiset 12 tuntia Buprenorphine ratiopharm -depotlaastareihin vaihdon jälkeen jatkettava samalla annostuksella kuin aikaisemmin. Lisäksi potilaalle on tarjottava sopivaa lisäkipulääkitystä seuraavien 12 tunnin ajaksi.

Annoksen titraus ja ylläpitohoito

Buprenorphine ratiopharm -depotlaastari on vaihdettava uuteen viimeistään 96 tunnin (4 vrk:n) kuluttua sen kiinnittämisestä ihoon. Hoidon sujuvuuden kannalta depotlaastarit voi vaihtaa kahdesti viikossa säännöllisin välein, esim. aina maanantaiaamuisin ja torstai-iltaisin. Annosta on titrattava yksilöllisesti, kunnes riittävä kivunlievitys saavutetaan. Jos kivunlievitys tuntuu puutteelliselta ensimmäisen depotlaastarin käyttöajan loppupuolella, voidaan annosta lisätä joko käyttämällä useampia samanvahvuisia depotlaastareita tai vaihtamalla seuraavaan depotlaastarivahvuuteen. Useampaa kuin kahta depotlaastaria ei pidä käyttää yhtä aikaa, riippumatta siitä, mikä depotlaastarivahvuus on käytössä.

Ennen siirtymistä seuraavaan Buprenorphine ratiopharm -depotlaastarivahvuuteen, on laskettava potilaan sillä hetkellä käyttämä kokonaisopioidiannos. Muutoksessa on huomioitava tarvittava opioidien kokonaismäärä, ja annos on säädettävä sen mukaan. Potilaat, jotka tarvitsevat lisäkipulääkitystä (esim.

läpilyöntikipuun) ylläpitohoidon aikana, voivat depotlaastarin lisäksi ottaa esim. 0,2 mg - 0,4 mg:n buprenorfiiniannokset kielen alle kerran vuorokaudessa. Jos potilas säännöllisesti tarvitsee 0,4 mg - 0,6 mg buprenorfiinia kielen alle, on siirryttävä seuraavaan depotlaastarihavuuteen.

Hoidon kesto

Buprenorphine ratiopharm -depotlaastareita ei missään olosuhteissa pidä käyttää pidempään kuin mitä ehdottomasti on tarpeen. Jos pitkäaikainen kivunlievitys Buprenorphine ratiopharm -depotlaastareilla on tarpeen sairauden luonteen ja vakavuuden vuoksi, on tilannetta seurattava huolellisesti ja säännöllisin välein (tarvittaessa lääkitystä välillä keskeyttäen) sen selvittämiseksi, minkä verran lääkitystä tarvitaan vielä jatkossa.

Buprenorphine ratiopharm -hoidon lopettaminen

Kun Buprenorphine ratiopharm -depotlaastari poistetaan iholta, lääkepitoisuus seerumissa lähtee laskemaan vähitellen ja kipua lievittävä teho säilyy siten vielä tietyn aikaa. Tämä on huomioitava, jos hoitoa aiotaan jatkaa jollakin toisella opioidilla Buprenorphine ratiopharm -depotlaastarihoidon jälkeen. Yleissääntönä voidaan pitää sitä, että uutta opioidihoitoa ei aloiteta ennen kuin 24 tuntia on kulunut Buprenorphine ratiopharm -depotlaastarin poistamisesta. Muiden opioidien aloitusannoksista Buprenorphine ratiopharm -hoidon lopettamisen jälkeen on toistaiseksi vain rajallisesti tietoa.

Iäkkäät potilaat

Annosmuutoksiin ei ole tarvetta annettaessa Buprenorphine ratiopharm -depotlaastarihoitoa iäkkäille potilaille.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Koska munuaisten vajaatoiminta ei vaikuta buprenorfiinin farmakokinetiikkaan, tätä lääkettä voidaan käyttää munuaisten vajaatoiminnasta kärsivien potilaiden (myös dialyysipotilaiden) hoidossa.

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Buprenorfiini metaboloituu maksassa. Lääkkeen vaikutuksen voimakkuus ja kesto saattavat muuttua maksan vajaatoiminnan yhteydessä. Näin ollen maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita on seurattava huolellisesti Buprenorphine ratiopharm -depotlaastarihoidon aikana.

Pediatriset potilaat

Koska Buprenorphine ratiopharm -depotlaastareiden käyttöä ei ole tutkittu alle 18-vuotiailla potilailla, tämän lääkevalmisteen käyttöä em. ikäluokkaan kuuluvien potilaiden hoidossa ei suositella.

Antotapa

Buprenorphine ratiopharm -depotlaastari on kiinnitettävä ärtymättömälle, puhtaalle, karvattomalle ja tasapintaiselle ihoalueelle. Laastareita ei saa kiinnittää ihoalueille, joilla on isoja arpia. Suositeltavia ihoalueita yläruumiissa ovat selän yläosa tai solisluun alapuolinen rintakehän alue. Mahdolliset ihokarvat on poistettava saksilla (karvoja ei saa ajella). Jos kiinnitysaluetta on puhdistettava, puhdistus on suoritettava vedellä. Saippuaa tai muita puhdistukseen tarkoitettuja valmisteita ei saa käyttää. Iholle käytettäviä valmisteita, jotka saattavat vaikuttaa laastarin kiinnittymiseen, ei pidä käyttää kiinnitysalueella.

Valitun ihoalueen on oltava täysin kuiva ennen Buprenorphine ratiopharm -depotlaastarin kiinnittämistä. Buprenorphine ratiopharm -depotlaastari on kiinnitettävä ihoon heti, kun laastari on otettu suoja pussistaan. Kun liimapinnan suojakalvo on poistettu, depotlaastari tulee painaa tiiviisti kiinni ihon pintaan kämmenellä noin 30 sekunnin ajan. Kylpy, suihku tai uinti eivät vaikuta depotlaastariin.

Buprenorphine ratiopharm -depotlaastari on tarkoitettu pidettäväksi jatkuvasti kiinnitettynä ihoon enintään neljän vuorokauden ajan. Yhden depotlaastarin poistamisen jälkeen uusi Buprenorphine ratiopharm -

depotlaastari on kiinnitettävä jollekin toiselle ihoalueelle. Samaa ihoaluetta saa käyttää depotlaastarin kiinnittämiseen aikaisintaan viikon kuluttua.

4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- opioidiriippuvainen potilas tai huumausaineiden vieroitushoito
- tilanteet, joissa hengityskeskus ja sen toiminta ovat vaikeasti lamaantuneet tai saattavat lamaantua
- potilaat, jotka saavat MAO:n estäjähoitoa tai jotka ovat käyttäneet näitä lääkkeitä viimeisten kahden viikon aikana (ks. kohta 4.5)
- myasthenia gravis
- delirium tremens
- raskaus (ks. kohta 4.6)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Buprenorfiinin käytössä on noudatettava erityistä varovaisuutta akuutissa alkoholimyrkytyksessä, kouristussairauksissa, hoidettaessa potilaita, joilla on jokin päävamma, sokissa, tuntemattomasta syystä johtuvassa tajunnan tason alenemisen yhteydessä sekä kohonneen aivopaineen yhteydessä tilanteissa, joissa ei voida käyttää ventilaatiohoitoa.

Buprenorfiini voi joissakin tapauksissa aiheuttaa hengityslamaa. Näin ollen varovaisuuteen on syytä hoidettaessa potilaita, joiden hengitystoiminta on alentunut, tai jotka saavat muuta lääkettä, joka saattaa aiheuttaa hengityslamaa.

Sedatiivisten lääkkeiden (esim. bentsodiatsepiinien ja niiden kaltaisten aineiden) samanaikaiseen käyttöön liittyvät riskit

Buprenorfiinin ja sedatiivisten lääkkeiden (kuten bentsodiatsepiinien ja niiden kaltaisten aineiden) samanaikainen käyttö voi johtaa uneliaisuuteen, hengityslamaan, koomaan ja kuolemaan. Tämän vuoksi em. sedatiivisia lääkkeitä on määrättävä samanaikaisesti ainoastaan tapauksissa, joissa muita, potilaille sopivia hoitovaihtoehtoja ei ole saatavilla. Jos päädytään määräämään buprenorfiinia käytettäväksi yhdessä sedatiivisten lääkkeiden kanssa, on hoidossa käytettävä pienintä tehokasta annosta ja mahdollisimman lyhyttä hoitoaikaa.

Potilaiden tilaa on seurattava huolellisesti mahdollisten hengityslamaan tai sedaatioon viittaavien merkkien ja oireiden varalta. Näissä tapauksissa on erityisen suositeltavaa kertoa potilaille ja heidän hoitajilleen/läheisilleen aiemmin mainituista oireista ja niiden seurannasta (ks. kohta 4.5).

Buprenorfiinin riippuvuutta aiheuttava vaikutus on merkittävästi pienempi kuin puhtaiden opioidiagonistien vastaava vaikutus. Terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä ja potilailla, jota ovat osallistuneet buprenorfiinitutkimuksiin, ei ole havaittu vieroitusoireita. Pitkäaikaisen buprenorfiinihoidon jälkeen ei kuitenkaan täysin voida pois sulkea mahdollisuutta, että hoidon lopettamisen yhteydessä voisi ilmetä opiaattien käytön lopettamisen yhteydessä ilmenevien vieroitusoireiden kaltaisia reaktioita (ks. kohta 4.8). Tällaisia oireita ovat agitaatio, ahdistuneisuus, hermostuneisuus, unettomuus, hyperkinesia, vapina ja ruoansulatuselimistöön liittyvät häiriöt.

Opioideja väärinkäyttävillä potilailla opioidien korvaaminen buprenorfiinilla saattaa ennaltaehkäistä vieroitusoireiden syntyä. Tämä on johtanut jonkinasteiseen buprenorfiinin väärinkäyttöön, joten varovaisuuteen on syytä, jos buprenorfiinia määrätään potilaille, joilla epäillään olevan väärinkäyttöongelmia.

Buprenorfiini metaboloituu maksassa. Lääkkeen vaikutuksen voimakkuus ja kesto saattavat muuttua maksan vajaatoiminnan yhteydessä. Näin ollen maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita on seurattava huolellisesti Buprenorphine ratiopharm -depotlaastarihoidon aikana.

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

Potilaat, joilla on kuume / altistuvat ulkoiselle lämmölle

Kuume ja ulkoinen lämpö/kuumuus saattavat lisätä ihon läpäisevyyttä. Teoriassa buprenorfiinipitoisuudet seerumissa voivat tällaisissa tilanteissa nousta tavallista korkeammiksi. Näin ollen on kiinnitettävä erityistä huomiota mahdollisten opioidireaktioiden ilmaantumiseen hoidettaessa kuumeisia potilaita tai potilaita, joiden ihon lämpötila on muutoin kohonnut.

Depotlaastareita ei saa altistaa liialliselle lämmölle (esim. sauna, infrapunasäteily).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kun opioideihin kuuluvaa petidiiniä on annettu potilaille, jotka ovat käyttäneet jotakin MAO:n estäjää petidiinin antoa edeltävän 14 vuorokauden aikana, potilailla on ilmennyt henkeä uhkaavia, keskushermostoon sekä hengitys- ja kardiovaskulaaritoimintoihin vaikuttavia yhteisvaikutuksia. Samanlaisten yhteisvaikutusten riskiä MAO:n estäjien ja buprenorfiinin välillä ei voida pois sulkea (ks. kohta 4.3).

Kun buprenorfiinia annetaan samanaikaisesti muiden opioidien, anesteettien, unilääkkeiden, sedatiivien masennuslääkkeiden, neuroleptien tai yleisesti ottaen minkä tahansa hengitystoimintaa ja keskushermostoa lamaavan lääkkeen kanssa, keskushermostoon kohdistuvat vaikutukset saattavat voimistua. Tämä koskee myös alkoholia.

Sedatiiviset lääkkeet, kuten bentsodiatsepiinit ja niille lähisukuiset aineet

Opioidien ja sedatiivisten lääkkeiden (kuten bentsodiatsepiinien tai niiden kaltaisten aineiden) samanaikainen käyttö lisää uneliaisuuden, hengityslaman, kooman ja kuoleman riskiä, johtuen näiden aineiden additiivisesta keskushermostoa lamaavasta vaikutuksesta. Samanaikaisessa käytössä on rajattava sekä käyttöaika että annostusta (ks. kohta 4.4).

Kun buprenorfiinia annetaan yhdessä CYP 3A4 -järjestelmän estäjien tai induktorien kanssa, buprenorfiinin vaikutukset saattavat voimistua (estäjät) tai heikentyä (induktorit).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa asianmukaisia tietoja buprenorfiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläintutkimuksissa on nähty lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Ihmisiin mahdollisesti kohdistuvia riskejä ei tunneta. Raskauden loppupuolella suuret buprenorfiiniannokset voivat aiheuttaa hengityslamaa vastasyntyneellä lapsella vaikka buprenorfiinia olisikin käytetty vain lyhyen aikaa. Buprenorfiinin jatkuva käyttö raskauden viimeisten kolmen kuukauden aikana voi aiheuttaa vieroitusoireita vastasyntyneelle lapselle. Näin ollen Buprenorphine ratiopharm raskaudenaikainen käyttö on vasta-aiheista.

Imetys

Buprenorfiini erittyy ihmisen rintamaitoon. Rotilla suoritetut tutkimukset ovat osoittaneet, että buprenorfiini voi estää maidonerityksen. Buprenorphine ratiopharmia ei pidä käyttää imetyksen yhteydessä.

Hedelmällisyys

Buprenorfiinin vaikutusta eläinten hedelmällisyyteen ei tunneta (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Buprenorfiinilla on huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Vaikka lääkettä käytettäisiin ohjeiden mukaisesti, buprenorfiini voi vaikuttaa potilaan reaktiokykyyn siinä määrin, että se heikentää hänen kykyään toimia turvallisesti liikenteessä ja käyttää koneita.

Edellä mainittu koskee etenkin hoidon alkuvaihetta, tilanteita, joissa annosta muutetaan, ja tilanteita, joissa buprenorfiinia käytetään yhdessä muiden keskushermostoon vaikuttavien aineiden kanssa (esim. alkoholi, rauhoittavat aineet, sedatiivit ja unilääkkeet).

Jos potilaan reaktiokyky heikkenee (jos hän esim. tuntee huimausta, on unelias, hänen näkönsä on hämärtynyt tai hän näkee kaksoiskuvia), hän ei saa ajaa autoa eikä käyttää koneita buprenorfiinin käytön aikana eikä aiemmin kuin 24 tunnin kuluttua laastarin poistamisesta iholta.

Potilaan ajamista tai koneiden käyttöä ei välttämättä ole rajoitettava, jos hänen annoksensa on vakaa eikä hänellä ilmene edellä mainittuja oireita.

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavia haittavaikutuksia on ilmoitettu buprenorfiinin käytön yhteydessä kliinisissä tutkimuksissa sekä markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa.

Haittavaikutusten yleisyydet on luokiteltu seuraavasti:

Hyvin yleiset ($\geq 1/10$)

Yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$)

Yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Kaikista yleisimmin ilmoitetut systeemiset haittavaikutukset ovat olleet pahoinvointi ja oksentelu.

Kaikista yleisimmin ilmoitetut paikalliset reaktiot ovat olleet punoitus ja kutina.

Immuunijärjestelmä

Hyvin harvinaiset

vakavat allergiset reaktiot

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Harvinaiset

ruokahaluttomuus

Psyykkiset häiriöt

Melko harvinaiset

sekavuus, unihäiriöt, levottomuus

Harvinaiset

psykosomimeettiset vaikutukset (esim. hallusinaatiot, ahdistuneisuus, painajaisunet), heikentynyt libido

Hyvin harvinaiset

riippuvuus, mielialan vaihtelut

Hermosto

Yleiset

huimaus, päänsärky

Melko harvinaiset

sedaatio, uneliaisuus

Harvinaiset

heikentynyt keskittymiskyky, puheen häiriöt, puutumiset, tasapainohäiriöt, parestesiat (esim. pistelyt tai polttelut ihossa)

Hyvin harvinaiset

tahattomat lihassupistukset, makuaistimuksiin liittyvät häiriöt

Silmät

Harvinaiset	näköhäiriöt, näön hämärtyminen, silmäluomien turvotus
Hyvin harvinaiset	mioosi
Kuulo ja tasapainoelin	
Hyvin harvinaiset	korvakipu
Verisuonisto	
Melko harvinaiset	verenkiertohäiriöt (kuten hypotensio tai harvoissa tapauksissa jopa verenkierron romahtaminen)
Harvinaiset	kuumat aallot
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Yleiset	dyspnea
Harvinaiset	hengityslama
Hyvin harvinaiset	hyperventilaatio, hikka
Ruoansulatuskanavan häiriöt	
Hyvin yleiset	pahoinvointi
Yleiset	oksentelu, ummetus
Melko harvinaiset	kuiva suu
Harvinaiset	närästys
Hyvin harvinaiset	röyhtäily
Iho ja ihonalainen kudos	
Hyvin yleiset	punoitus, kutina
Yleiset	eksanteema, hikoilu
Melko harvinaiset	ihottuma
Harvinaiset	urtikaria
Hyvin harvinaiset	märkärakkulat, vesikkelot
Munuaiset ja virtsatie	
Melko harvinaiset	virtsaumpi, virtsaamishäiriöt
Sukupuolielimet ja rinnat	
Harvinaiset	heikentynyt erektio
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Yleiset	turvotus, väsymys
Melko harvinaiset	uupumus
Harvinaiset	vieroitusoireet, antopaikan reaktiot
Hyvin harvinaiset	rintakehän alueen kipu

Joissakin tapauksissa on ilmennyt viivästyneitä allergisia reaktioita, joihin on liittynyt huomattavia tulehduksen merkkejä. Tällaisissa tapauksissa buprenorfiinihoito on lopetettava.

Buprenorfiiniin liittyvä riippuvuusriski on alhainen. On epätodennäköistä, että vieroitusoireita ilmenee buprenorfiinihoidon lopettamisen jälkeen. Tämä johtuu buprenorfiinin hyvin hitaasta irrottautumisesta opiaattireseptoreista sekä buprenorfiinipitoisuuden asteittain tapahtuvasta laskusta seerumissa (useimmiten 30 tunnin kuluessa viimeisen depotlaastarin poistamisen jälkeen). Pitkäaikaisen buprenorfiinikäytön jälkeen opioidivieroituksen kaltaisten oireiden riskiä ei kuitenkaan voida täysin pois sulkea. Tällaisia oireita ovat: agitaatio, ahdistuneisuus, hermostuneisuus, unettomuus, hyperkinesia, vapina ja ruoansulatuselimistöön liittyvät häiriöt.

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
FI-00034 Fimea.

4.9 Yliannostus

Buprenorfiinilla on laaja turvallisuusmarginaali. Koska buprenorfiinin vapautumisnopeus depotlaastarista on kontrolloitua ja vain pieniä määriä pääsee verenkiertoon kerrallaan, on epätodennäköistä, että buprenorfiinipitoisuudet veressä nousisivat korkeiksi tai toksiselle tasolle. Enimmäisbuprenorfiinipitoisuus seerumissa jää 70 mikrog/t -depotlaastarin käytön yhteydessä noin kuusi kertaa pienemmäksi kuin terapeuttisen 0,3 mg buprenorfiinannoksen laskimonsisäisen annon jälkeen.

Oireet

Teoriassa buprenorfiiniyliannoksen voidaan olettaa aiheuttavan samankaltaisia oireita kuin muiden keskushermostoon vaikuttavien kipulääkkeiden yliannokset (opioidit). Tällaisia oireita ovat: hengityslama, sedaatio, uneliaisuus, pahoinvointi, oksentelu, kardiovaskulaarikollapsi ja huomattava mioosi.

Hoito

Yleiset ensiaputoimet. Hengitystiet on pidettävä avoimina (aspiraatio huomioitava!). Hengitys- ja verenkiertotoimintoja ylläpitävät toimet, oireista riippuen. Naloksonilla on rajallinen teho buprenorfiinin hengitystoimintaa lamaavaan vaikutukseen. Tähän tarvitaan suuria naloksoniannoksia joko toistuvina boluksina tai infuusiona (esim. aloittaen 1 - 2 mg:n laskimonsisäisestä bolusinjektiosta. Kun riittävä antagonistivaikutus on saavutettu, suositellaan annon jatkamista infuusiona, jotta naloksonipitoisuus plasmassa pysyisi vakaana). Näin ollen riittävän hengitystoiminnan ylläpidosta on huolehdittava.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Opioidit, oripaviini johdokset
ATC-koodi: N02AE01

Buprenorfiini on vahva opioidi, jolla on myy-opioidireseptoriin kohdistuvaa agonistivaikutusta ja kappa-opioidireseptoriin kohdistuvaa antagonistivaikutusta. Buprenorfiinilla näyttäisi olevan samat yleiset ominaisuudet kuin morfiinilla, mutta sillä on kuitenkin omat spesifiset farmakologiset ja kliiniset ominaisuutensa.

Lisäksi monet tekijät (kuten indikaatiot ja kliiniset olosuhteet, antoreitti ja potilaiden yksilölliset vaihtelut) vaikuttavat kivunlievitykseen, ja näitä on siksi huomioitava kipulääkkeitä verrattaessa.

Päivittäisessä kliinisessä työssä opioidit luokitellaan suhteellisen tehonsa mukaan, vaikka tätä luokitusta pidetäänkin turhan yksinkertaistettuna.

Buprenorfiinin suhteellista tehoa eri antomuotoina ja erilaisissa kliinisissä tilanteissa on kirjallisuudessa kuvattu seuraavalla tavalla:

- Suun kautta annettavan morfiinin ja lihaksensisäisesti annetun buprenorfiinin tehon suhde on 1: 67 - 150 (kerta-annos, akuutin kivun malli)

- Suun kautta annettavan morfiinin ja kielen alle annostellun buprenorfiinin tehon suhde on 1:60 - 100 (kerta-annos, akuutin kivun malli; toistuvat annokset, krooninen kipu, syöpäkipu)
- Suun kautta annettavan morfiinin ja ihon läpi (transdermaalisesti) annostellun buprenorfiinin tehon suhde on 1:75 - 115 (toistuvat annokset, krooninen kipu).

Lääkkeen aiheuttamat haittavaikutukset ovat vastaavat kuin muilla vahvoilla opioidikipulääkkeillä. Buprenorfiinilla näyttäisi olevan heikompi riippuvuutta aiheuttava potentiaali kuin morfiinilla.

5.2 Farmakokineetiikka

Vaikuttavan aineen yleiset ominaisuudet

Buprenorfiinin proteiineihin sitoutumisen aste on noin 96 %.

Buprenorfiini metaboloituu maksassa N-dealkyylibuprenorfiiniksi (norbuprenorfiiniksi) ja glukuronidikonjugoiduiksi metaboliiteiksi. 2/3 vaikuttavasta aineesta erittyy muuttumattomana ulosteisiin ja 1/3 virtsaan joko muuttumattomana tai dealkyloituneena buprenorfiinina. Lääkeaineen enterohepaattisesta kierrosta on olemassa näyttöä.

Tiineillä ja ei-tiineillä rotilla suoritetuissa tutkimuksissa on osoitettu, että buprenorfiini läpäisee veri-aivoesteen ja istukan. Parenteraalisen annon jälkeen pitoisuudet aivoissa (joista löytyi vain muuttumatonta buprenorfiinia) olivat 2 - 3 kertaa korkeammat kuin suun kautta tapahtuneen annon jälkeen. Lihaksensisäisen tai peroraalisen annon jälkeen buprenorfiini ilmeisesti kertyy sikiöiden gastrointestinaalitalaan, oletettavasti sappeen erittymisen kautta, sillä enterohepaattinen kierto ei tässä vaiheessa vielä ole täysin kehittynyt.

Buprenorfiinin ominaisuudet terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä

Buprenorfiinilaastarin laiton jälkeen lääkeainetta imeytyy ihon läpi. Depotlaastarin polymeeripohjainen matriksi säätelee buprenorfiinin jatkuvaa vapautumista laastarista systeemiseen verenkiertoon

Kun ensimmäinen buprenorfiinidepotlaastari on kiinnitetty ihoon, buprenorfiinipitoisuudet plasmassa lähtevät vähitellen nousemaan siten, että pienin tehokas pitoisuus (100 pg/ml) saavutetaan 12 - 24 tunnin kuluttua. Terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä 35 mikrog/t -depotlaastareilla suoritetuissa tutkimuksissa todettiin C_{max} -arvon olevan keskimäärin 200 - 300 pg/ml ja t_{max} -ajan keskimäärin 60 - 80 tuntia. Yhdessä terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä suoritetussa tutkimuksessa koehenkilöille annettiin 35 mikrog/t- ja 70 mikrog/t -depotlaastareita ns. vaihtovuoroisessa koasetelmassa (cross-over). Tässä tutkimuksessa osoitettiin eri vahvuuksien annosten olevan suhteessa niiden aikaansaamaan tehoon.

Kun buprenorfiinia sisältävä depotlaastari poistetaan iholta, buprenorfiinipitoisuus plasmassa lähtee tasaiseen laskuun. Lääkkeen poistumisen puoliintumisaika on noin 30 tuntia (vaihteluväli: 22 - 36 tuntia). Depotvalmisteesta tapahtuvan jatkuvan lääkeaineen vapautumisen vuoksi eliminaationopeus on hitaampi kuin laskimonsisäisen annon jälkeen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Toistuvaa buprenorfiiniansostelua koskeissa tutkimuksissa rotilla todettiin ruumiinpainon nousun hidastumista.

Hedelmällisyyttä ja yleistä lisääntymiskykyä arvioivissa tutkimuksissa rotilla ei ole nähty minkäänlaisia haitallisia vaikutuksia. Rotilla ja kaneilla suoritetuissa tutkimuksissa saatiin näyttöä sikiötoksisuudesta sekä lisääntyneestä implantaation jälkeisestä sikiöiden menettämisestä.

Rotilla suoritetuissa tutkimuksissa on nähty heikentynyttä kohdunsisäistä kasvua, tiettyjen neurologisten toimintojen kehittymisen viivästyminen ja suurta peri-/postnataalikuolleisuutta vastasyntyneillä rotilla, kun emoilta annettiin buprenorfiinia tiineyden tai laktaation aikana. On olemassa näyttöä siitä, että synnytyksen aikaiset komplikaatiot ja heikentynyt maidoneritys ovat myötävaikuttaneet em. vaikutuksiin.

Embryotoksisuudesta (mukaan lukien teratogeenisuus) ei ole nähty minkäänlaisia viitteitä rotilla eikä kaneilla.

Buprenorfiinin mutageenisuutta selvittäneissä *in vitro*- ja *in vivo* -tutkimuksissa ei ole nähty minkäänlaisia viitteitä kliinisesti merkitsevistä vaikutuksista.

Hiiressä ja rotilla suoritetuissa pitkäaikaistutkimuksissa ei ole nähty merkkejä minkäänlaisia merkkejä sellaisesta karsinogeenisuudesta, jolla olisi merkitystä ihmisille.

Käytettävissä olevat toksikologiset tiedot eivät anna viitteitä siitä, että depotlaastareissa käytetyt apuaineet voisivat olla herkistäviä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Liimakerros (joka sisältää buprenorfiinia)

Povidoni K90

Levuliinihappo

Oleyylioleaatti

Poly[akryylihappo-ko-butyyliakrylaatti-ko-(2-etyyliheksyyli)akrylaatti-ko-vinyyliasetaatti] (5:15:75:5)

Liimakerros (ilman buprenorfiinia)

Poly[2-etyyliheksyyli)akrylaatti-ko-glysidyyli)metakrylaatti-ko-(2-hydroksietyyli)akrylaatti-ko-vinyyliasetaatti] (68:0,15:5:27)

Erotuskalvo buprenorfiinia sisältävän ja sisältämättömän liimakerroksen välissä

Polyetyleenitereftalaattikalvo

Taustakalvo

Polyesteri

Depotlaastarin suojakalvo (suoja buprenorfiinia sisältävän liimakerroksen)

Silikonikäsitetty polyetyleenitereftalaattikalvo

Sininen painomuste.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

30 kuukautta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Jokainen lapsiturvallinen depotlaastari on valmistettu komposiittikalvosta (paperi/PET/PE/Alumiini/Surlyn). Jokainen suojapussi sisältää yhden depotlaastarin.

Pakkauskoot:

Pakkaukset sisältävät 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 18 tai 20 yksittäispakattua depotlaastaria.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käytetyt depotlaastarit on taitettava kahtia, liimapinnat vastakkain, laitettava takaisin alkuperäisiin suojauspeseihinsä ja hävitettävä turvallisella tavalla (aina palautettava apteekkiin hävitettäväksi, jos mahdollista). Käytetyt tai käyttämättömät depotlaastarit on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti tai palautettava apteekkiin.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

Buprenorphine ratiopharm 35 mikrog/t depotlaastari: 32613
Buprenorphine ratiopharm 52,5 mikrog/t depotlaastari: 32614
Buprenorphine ratiopharm 70 mikrog/t depotlaastari: 32615

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15.04.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

5.12.2018