

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Buprenorphine/Naloxone G.L. Pharma 2 mg/0,5 mg resoribletti
Buprenorphine/Naloxone G.L. Pharma 4 mg/1 mg resoribletti
Buprenorphine/Naloxone G.L. Pharma 8 mg/2 mg resoribletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Buprenorphine/Naloxone G.L. Pharma 2 mg/0,5 mg resoribletti

Yksi resoribletti sisältää 2 mg buprenorfiinia (hydrokloridina) ja 0,5 mg naloksonia (hydroklorididihydraattina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi resoribletti sisältää 39,90 mg laktoosia (monohydraattina).

Yksi resoribletti sisältää 0,18 mg natriumia.

Buprenorphine/Naloxone G.L. Pharma 4 mg/1 mg resoribletti

Yksi resoribletti sisältää 4 mg buprenorfiinia (hydrokloridina) ja 1 mg naloksonia (hydroklorididihydraattina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi resoribletti sisältää 79,80 mg laktoosia (monohydraattina).

Yksi resoribletti sisältää 0,36 mg natriumia.

Buprenorphine/Naloxone G.L. Pharma 8 mg/2 mg resoribletti

Yksi resoribletti sisältää 8 mg buprenorfiinia (hydrokloridina) ja 2 mg naloksonia (hydroklorididihydraattina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi resoribletti sisältää 159,60 mg laktoosia (monohydraattina).

Yksi resoribletti sisältää 0,72 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Resoribletti

Buprenorphine/Naloxone G.L. Pharma 2 mg/0,5 mg resoribletti

Valkoisia tai luonnonvalkoisia, pyöreitä ja kaksoiskuperia tabletteja, joissa on toisella puolella jakouurre, halkaisija noin 6,5 mm.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

Buprenorphine/Naloxone G.L. Pharma 4 mg/1 mg resoribletti

Valkoisia tai luonnonvalkoisia, pyöreitä ja kaksoiskuperia tabletteja, joissa on toisella puolella jakouurre, halkaisija noin 8,5 mm.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

Buprenorphine/Naloxone G.L. Pharma 8 mg/2 mg resoribletti

Valkoisia tai luonnonvalkoisia, pyöreitä ja kaksoiskuperia tabletteja, joissa on toisella puolella jakouurre, halkaisija noin 11,5 mm.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Opioidiriippuvuuden korvaushoito lääketieteellisen, sosiaalisen ja psykologisen hoidon osana. Naloksonikomponentin tarkoitus on estää valmisteen suonensisäistä väärinkäyttöä. Hoito on tarkoitettu aikuisille ja yli 15-vuotiaille nuorille, jotka haluavat hoitoa riippuvuuteensa.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon tulee tapahtua opioidiriippuvuuden hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Ennen hoidon aloittamista huomioon otettavat varotoimet

Ennen hoidon aloittamista on kiinnitettävä huomiota opioidiriippuvuuden tyyppiin (ts. pitkä- vai lyhytvaikutteinen opioidi), aikaan, joka on kulunut viimeisestä opioidin käyttökerrasta ja opioidiriippuvuuden vaikeusasteeseen. Vieroitusoireiden pahenemisen välttämiseksi hoito pitää aloittaa buprenorfiinilla/naloksonilla tai pelkällä buprenorfiinilla vain silloin, kun selviä, objektiivisesti havaittavia vieroitusoireita on havaittu (osoitettu esimerkiksi validoidulla kliinisellä opioidivieroitusoireiden asteikolla (Clinical Opioid Withdrawal Scale, COWS), jolla saatu pistemäärä viittaa lievista kohtalaisiin vieroitusoireisiin).

- Heroiinista tai lyhytvaikutteisista opioideista riippuvaisten potilaiden pitää ottaa ensimmäinen buprenorfiini/naloksoni-annos vieroitusoireiden ilmaantuessa, mutta aikaisintaan 6 tunnin kuluttua viimeisestä opioidien käyttökerrasta.
- Metadonia saavien potilaiden metadoniannosta pitää pienentää niin, että se on enintään 30 mg/vrk ennen buprenorfiini/naloksoni-hoidon aloittamista. Metadonin pitkä puoliintumisaika pitää ottaa huomioon buprenorfiini/naloksoni-hoitoa aloitettaessa. Ensimmäinen buprenorfiini/naloksoni-annos otetaan vasta, kun vieroitusoireet ilmaantuvat, mutta aikaisintaan 24 tuntia sen jälkeen, kun potilas viimeksi käytti metadonia. Buprenorfiini voi pahentaa metadonista riippuvaisten potilaiden vieroitusoireita.

Annostus

Hoidon aloitus

Suosittelu aloitusannos aikuisille ja yli 15-vuotiaille on yhdestä kahteen Buprenorphine/Naloxone G.L. Pharma 2 mg/0,5 mg resoriblettia. Yksi tai kaksi Buprenorphine/Naloxone G.L. Pharma 2 mg/0,5 mg resoriblettia käsittävä lisäannos voidaan antaa ensimmäisenä päivänä yksittäisen potilaan tarpeista riippuen. Hoidon alussa suositellaan annostelun päivittäistä valvontaa, jotta varmistetaan annoksen asianmukainen sijoittaminen kielen alle, sekä tarkkaillaan potilaan hoitovastetta annoksen sovittamiseksi kliinisen vasteen mukaisesti.

Annostelun sovittaminen ja ylläpitohoito

Ensimmäisen päivän aloitushoidon jälkeen potilas pitää vakiinnuttaa ylläpitoannokselle muutaman seuraavan päivän aikana sovittamalla annosta asteittain yksittäisen potilaan kliinisten vaikutusten mukaisesti. Annosta muutetaan annosväleillä 2–8 mg buprenorfiinia potilaan kliinisen ja psykologisen tilan arvion mukaisesti. Yksittäinen vuorokausiannos saa olla enintään 24 mg buprenorfiinia.

Annostus harvemmin kuin kerran päivässä

Kun annos on vakiintunut tyydyttävästi, antotiheyttä voidaan pienentää ja siirtyä antamaan yksilöllisesti sovitettu vuorokausiannos kaksinkertaisena joka toinen päivä. Esimerkiksi, jos potilaan vuorokausiannos on vakiintunut 8 mg:aan buprenorfiinia, hänelle annetaan 16 mg buprenorfiinia joka toinen päivä, eikä mitään välipäivinä. Kun tyydyttävä vakaa tila on saavutettu, joidenkin potilaiden kohdalla voidaan siirtyä kolmeen antokertaan viikossa (esimerkiksi maanantaisin, keskiviikkoisin ja perjantaisin). Maanantain ja keskiviikon annosten pitää olla kaksi kertaa yksilöllisesti määritetty vuorokausiannos ja perjantain annoksen kolme kertaa yksilöllisesti määritetty vuorokausiannos, ja välipäivinä ei oteta annosta. Annos ei kuitenkaan saa ylittää minään päivänä 24 mg buprenorfiinia. Tämä annostusohje ei välttämättä sovi potilaille, jotka tarvitsevat > 8 mg:aan buprenorfiinia/vrk sovitetun päivittäisen annoksen.

Lääkityksen lopettaminen

Kun tyydyttävä 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 pienentäminen on mahdollista. Potilaille, jotka tarvitsevat pienemmän buprenorfiiniannoksen, voidaan käyttää 0,4 mg:n buprenorfiiniresoribletteja. Relapsimahdollisuuden vuoksi potilaiden seuranta on tarpeen lääkeshoidon päättymisen jälkeen.

Erityiset potilasryhmät

Läkkäät

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

Maksan vajaatoiminta

Ennen hoidon aloitusta suositellaan tehtäväksi maksan toimintakokeet ja että mahdollinen virushepatiitti dokumentoidaan. 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 G.L. Pharma -valmisteen molemmat vaikuttavat aineet, buprenorfiini ja naloksoni, metaboloituvat laajasti maksassa, ja sekä buprenorfiini että naloksonin pitoisuuksien plasmassa todettiin olevan korkeammat potilailla, joilla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta. Potilaita on seurattava naloksoni- ja/tai buprenorfiinipitoisuuden suurenemisen aiheuttamien opioidivieroitusoireiden ja toksisuuden ja yliannostuksen oireiden ja löydösten varalta.

Koska buprenorfiini/naloksonin farmakokinetiikka voi muuttua potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta, suositellaan pienempiä alkuannoksia ja varovaista annoksen sovittamista potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta. Buprenorfiini/naloksoni on vasta-aiheinen potilaille, joilla on vakava maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.3 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Buprenorfiini/naloksoni-annoksen sovittamista ei tarvita potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Varovaisuutta suositellaan, kun lääkettä annetaan potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Buprenorfiini/naloksonin turvallisuutta ja tehoa alle 15-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Lääkärin täytyy varoittaa potilaita, että tämä lääkevalmiste on tehokas ja turvallinen ainoastaan kielen alle asetettuna (ks. kohta 4.4). Tablettia pidetään kielen alla, kunnes se on kokonaan liuennut. Potilas ei saa niellä eikä nauttia ruokaa tai juomaa ennen kuin tabletti on kokonaan liuennut. Annos koostuu useammasta erivahvuisesta Buprenorphine/Naloxone G.L. Pharma resoribletista, jotka voidaan ottaa samaan aikaan tai jaettuna kahteen osa-annokseen siten, että toinen annos otetaan heti kun ensimmäinen on liuennut.

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. Väärinkäytön riskejä ovat mm. 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. Liian pientä buprenorfiini/naloksoniannosta käyttävä potilas voi jatkaa vieroitusoireiden itsehoitoa opioideilla, alkoholilla tai muilla rauhoittavilla/unilääkkeillä, kuten bentsodiatsepiineilla.

Väärinkäytön riskin minimoimiseksi lääkärin pitää noudattaa tarvittavaa varovaisuutta buprenorfiinia määrätessään ja annostellessaan, kuten välttää lukuisten täydennysannosten määräämistä yhtäaikaaisesti hoidon varhaisessa vaiheessa, sekä seurata potilasta kliinisesti jatkokäyntien yhteydessä potilaan tarpeiden mukaisesti. Buprenorphine/Naloxone G.L. Pharma -valmisteessa buprenorfiiniin yhdistetyn naloksonin tarkoitus on ehkäistä buprenorfiinin väärinkäyttöä. Buprenorphine/Naloxone G.L. Pharma –valmisteen suonensisäisen tai nenänsisäisen väärinkäytön odotetaan olevan vähemmän todennäköistä kuin pelkän buprenorfiinin, sillä Buprenorphine/Naloxone G.L. Pharma –valmisteen sisältämä naloksoni voi tuottaa vieroitusoireita heroiinista, metadonista tai muista opioidiagonisteista riippuvaisilla henkilöillä.

Rauhoittavien lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja niiden kaltaisten lääkkeiden samanaikaisen käytön aiheuttama riski:

Buprenorphine/Naloxone G.L. Pharma -valmisteen ja rauhoittavien lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien tai niiden kaltaisten lääkkeiden, samanaikainen käyttö voi aiheuttaa sedaatiota, hengityslamaa, kooman ja kuoleman. Näiden riskien vuoksi näitä rauhoittavia lääkkeitä voidaan määrätä samanaikaisesti vain sellaisille potilaille, joille muut vaihtoehdot eivät sovi. Jos potilaalle päätetään määrätä Buprenorphine/Naloxone G.L. Pharma –valmistetta samanaikaisesti rauhoittavien lääkkeiden kanssa, on määrättävä pienin tehoava annos ja hoidon on oltava mahdollisimman lyhytkestoinen.

Potilaita 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).

Myös hengityslaman riski on olemassa, kun buprenorfiinia on käytetty ohjeiden vastaisesti.

Kuolemantapauksia on myös raportoitu, kun buprenorfiinia on käytetty samanaikaisesti muiden lamaavien aineiden, kuten alkoholin tai muiden opioidien kanssa. Jos buprenorfiinia annetaan henkilöille, jotka eivät ole opioidiriippuvaisia ja joille ei ole kehittynyt toleranssia, saattaa aiheutua mahdollisesti kuolemaan johtava hengityslama.

Tätä valmistetta on käytettävä varoen potilailla, joilla on astma tai hengityksen vajaatoimintaa (esimerkiksi keuhkohtaumatauti, cor pulmonale, alentunut hengityskapasiteetti, hypoksia, hyperkapnia, aiempi hengityslama tai kyfoskolioosi (hengenahdistusta mahdollisesti aiheuttava selkärangan käyristyminen)). Buprenorfiini/naloksoni voi aiheuttaa vakavan ja mahdollisesti kuolemaan johtavan hengityslaman lapsilla ja muilla kuin riippuvaisilla henkilöillä, jos sitä niellään vahingossa tai tarkoituksella. Potilaita on kehoitettava säilyttämään läpipainopakkausta turvallisessa paikassa, olemaan avaamatta pakkausta etukäteen, pitämään pakkauksen poissa lasten ja muiden talouteen kuuluvien ulottuvilta ja olemaan ottamatta lääkettä lasten nähden. Ensiapuyksikköön on otettava heti yhteyttä, jos lääkettä on nielty vahingossa tai niin epäillään tapahtuneen.

Uneen liittyvät hengityshäiriöt

Opioidit voivat aiheuttaa uneen liittyviä hengityshäiriöitä, mukaan lukien sentraalista uniapneaa ja uneen liittyvää hypoksemiaa. Opioidien käyttö lisää sentraalisen uniapnean riskiä annoksesta riippuen. Potilaille, joilla esiintyy sentraalista uniapneaa, tulee harkita opioidien kokonaisannoksen vähentämistä.

Keskushermoston lamaantumisen

Buprenorfiini/naloksoni voi aiheuttaa uneliaisuutta, erityisesti jos sitä otetaan yhdessä alkoholin tai keskushermostoa lamaavien aineiden kanssa (kuten rauhoittavat lääkkeet tai unilääkkeet) (ks. kohta 4.5).

Serotoniinioireyhtymä

Buprenorphine/Naloxone G.L. Pharma -valmisteiden ja muiden serotonergisten lääkeaineiden, kuten MAO:n estäjien, selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI-lääkkeiden), serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjien (SNRI-lääkkeiden) tai trisyklisten masennuslääkkeiden, samanaikainen käyttö voi johtaa serotoniinioireyhtymään, joka voi olla hengenvaarallinen tila (ks. kohta 4.5).

Jos muiden serotonergisten lääkeaineiden samanaikainen käyttö on kliinisesti tarpeen, potilasta on tarkkailtava huolellisesti etenkin hoitoa aloitettaessa ja annosta suurennettaessa.

Serotoniinioireyhtymän oireita ovat esimerkiksi mielentilan muutokset, autonomisen hermoston epävakaus, neuromuskulaariset poikkeavuudet ja/tai maha-suolikanavan oireet.

Jos potilaalla epäillään serotoniinioireyhtymää, on syytä harkita annoksen pienentämistä tai hoidon keskeyttämistä oireiden vaikeusasteesta riippuen.

Riippuvuus

Buprenorfiini on osittainen μ (myy)-opioidi reseptorien agonisti ja sen jatkuva käyttö saa aikaan opioidi tyyppisen riippuvuuden. Eläinkokeet, samoin kuin kliininen kokemus, ovat osoittaneet, että buprenorfiini voi aiheuttaa riippuvuutta, mutta vähemmän kuin täysi agonisti, esimerkiksi morfiini. Hoidon äkillistä keskeyttämistä ei suositella, koska se voi johtaa vieroitusoireyhtymään, joka voi ilmetä viiveellä.

Hepatiitti ja maksasairaudet

Opioidi riippuvaisilla on raportoitu akuutteja maksavaurioita sekä kliinisissä tutkimuksissa että valmisteiden markkinoille tulon jälkeisissä haittavaikutusraporteissa. Raportoidut poikkeavuudet vaihtelevat ohimenevästä, oireettomasta maksan transaminaasiarvojen kohoamisesta maksan toimintahäiriöön, maksanekroosiin, hepatorenaaliseen oireyhtymään, hepaattiseen enkefalopatiaan ja kuolemaan. Monissa tapauksissa syynä tai lisätekijänä voi olla aiempi mitokondrioiden toiminnan heikkeneminen (geneettinen sairaus, maksaentsyymien poikkeama, B- tai C-hepatiittivirusinfektio, alkoholin väärinkäyttö, anoreksia, muiden mahdollisesti maksatoksisien lääkeaineiden käyttö) ja jatkuva lääkkeen käyttö injektiona. Nämä taustatekijät pitää ottaa huomioon ennen buprenorfiinin/naloksonin määräämistä sekä hoidon aikana. Maksasairautta epäiltäessä tarvitaan biologisia ja etiologisia lisäselvityksiä. Löydöksistä riippuen lääkehoito joudutaan mahdollisesti keskeyttämään varoen, jotta vältettäisiin vieroitusoireiden ilmaantuminen ja väärinkäyttöön palaaminen. Jos hoitoa jatketaan, maksan toimintaa pitää seurata tarkasti.

Opioidivieroitusoireyhtymän paheneminen

Buprenorfiini/naloksoni-hoitoa aloitettaessa lääkärin pitää ottaa huomioon, että buprenorfiini on osittainen agonisti ja että se voi saada opioidi riippuvaisilla potilailla aiheuttaa vieroitusoireita, erityisesti jos sitä annetaan potilaalle alle 6 tunnin kuluttua viimeisestä heroiinin tai muun lyhytvaikutteisen opioidin käyttökerrasta, tai jos sitä annetaan alle 24 tunnin kuluttua viimeisestä metadoniannoksesta. Potilaita pitää seurata tarkkaan siirtymäjaksolla buprenorfiinista tai metadonista buprenorfiini/naloksoni-hoitoon, sillä vieroitusoireita on ilmoitettu esiintyneen. Vieroitusoireiden aikaansaamisen välttämiseksi hoito buprenorfiinilla/naloksonilla pitää aloittaa vasta, kun vieroitusoireista on 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 markkinoille tulon jälkeisessä tutkimuksessa. Koska buprenorfiini ja naloksoni metaboloituvat suuressa määrin, 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 G.L. Pharma 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 % eliminoituu munuaisten kautta. Buprenorfiinin metaboliitit kertyvät potilailla, 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 nuorilla (15≤18-vuotiaat)

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

CYP 3A:n estäjät

CYP3A4-entsyymejä estävät lääkevalmisteet voivat suurentaa buprenorfiinin pitoisuuksia.

Buprenorfiini/naloksoni-annoksen pienentäminen voi olla tarpeen. Jos potilasta hoidetaan CYP3A4-entsyymien estäjällä, buprenorfiini/naloksoni-annos tulee sovittaa varovaisesti, sillä näille potilaille voi riittää tavallista pienempi annos (ks. kohta 4.5).

Opioidien antamiseen liittyvät yleiset varoitukset

Opioidit voivat aiheuttaa ortostaattista hypotensiota jalkeilla olevilla potilailla.

Opioidit voivat lisätä aivo-selkäydinnesteen painetta, mikä voi aiheuttaa kohtauksia. Siksi opioideja on käytettävä varoen potilailla, joilla on pään vamma, kallonsisäisiä leesioita, muita aivoselkäydinnesteen paineen kohoamista aiheuttavia tiloja tai joilla on ollut aikaisempia kohtauksia.

Opioideja on käytettävä varoen potilaille, joilla on hypotensio, eturauhasen liikakasvua 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 arviointia.

Opioideja on käytettävä varoen, jos potilaalla on myksedeema, kilpirauhasen vajaatoimintaa tai lisämunuaiskuoren vajaatoimintaa (esimerkiksi Addisonin tauti).

Opioidien on todettu kohottavan sapsenjohdinten painetta, ja niitä on käytettävä varoen potilailla, joilla on sappiteiden toimintahäiriö.

Opioideja on annettava varoen iäkkäille tai heikkokuntoisille potilaille.

Perustuen morfiinin käytöstä saatuihin kokemuksiin, monoamiinoksidaasi-inhibiittoreiden (MAOI) samanaikainen käyttö voi lisätä opioidien vaikutusta (ks. kohta 4.5).

Buprenorphine/Naloxone G.L. Pharma sisältää laktoosia.

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasin puutos tai glukoosin ja galaktoosin imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääke sisältää vähemmän kuin 1 mmol natriumia (23 mg) tablettia kohden, eli se on käytännössä 'natriumiton'.

Huomioi, että Buprenorphine/Naloxone G.L. Pharma sisältää buprenorfiinia, mikä voi antaa positiivisen tuloksen dopingtestissä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Buprenorphine/Naloxone G.L. Pharma -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 G.L. Pharma -valmistetta pitää käyttää varoen seuraavien aineiden kanssa:

- Rauhoittavat 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). Potilaita pitää varoittaa siitä, että tämän valmisteiden kanssa on äärimmäisen vaarallista ottaa itsehoitona lääkemääräysten ulkopuolisia bentsodiatsepiinejä, ja heitä pitää kehottaa käyttämään bentsodiatsepiinejä samanaikaisesti tämän lääkevalmisteiden kanssa ainoastaan lääkärin ohjeiden mukaan (ks. kohta 4.4).

- O muut keskushermostoa lamaavat lääkkeet, muut opioidijohdannaiset (esim. metadoni, analgeetit ja yskänlääkkeet), eräät masennuslääkkeet, väsyttävät 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 voi olla vaikeaa saada aikaan riittävää kivunlievitystä, kun annetaan vahvaa opioidiagonistia potilaille, jotka saavat buprenorfiinia/naloksonia. Siksi vahvan agonistin käyttöön liittyy yliannostuksen mahdollisuus, etenkin kun yritetään voittaa buprenorfiinin osittainen agonistivaikutus, tai kun buprenorfiinin plasmatasot alenevat.
- O naltreksoni ja nalmefeeni ovat opioidiantagonisteja, jotka voivat estää buprenorfiinin farmakologisia vaikutuksia. Samanaikainen käyttö buprenorfiinin/naloksonin kanssa on vasta-aiheista, koska mahdollinen vaarallinen yhteisvaikutus voi saada aikaan äkillisesti alkavan, pitkittyneen ja voimakkaan vieroitusoireyhtymän (ks. kohta 4.3).
- O CYP3A4:n estäjät: yhteisvaikutustutkimuksessa, jossa tutkittiin buprenorfiinin ja ketokonatsolin (voimakas CYP3A4:n estäjä) yhteisvaikutusta, buprenorfiinin C_{max}-arvo kohosi noin 50 % ja AUC-arvo noin 70 %. Myös norbuprenorfiinin arvot kohosivat, mutta vähemmän. Buprenorphine/Naloxone G.L. Pharma -valmistetta saavia potilaita on tarkkailtava huolellisesti ja annosta on mahdollisesti pienennettävä samanaikaisen voimakkaan CYP3A4:n estäjän käytön yhteydessä (esim. proteaasiinestäjät kuten ritonaviiri, nelfinaviiri tai indinaviiri tai atsoli-sieni-infektiolääkkeet kuten ketokonatsoli tai itrakonatsoli, makrolidiantibiootit).
- O CYP3A4:n induktorit: CYP3A4:n induktorien ja buprenorfiinin samanaikainen käyttö voi alentaa buprenorfiinin plasmapitoisuuksia ja mahdollisesti heikentää opioidiriippuvuuden buprenorfiinihoidon onnistumista. Buprenorfiinia/naloksonia saavia potilaita on suositeltavaa valvoa tarkasti, jos potilaalle annetaan samanaikaisesti induktoreja (esimerkiksi fenobarbitaalia, karbamatssepiinia, fenytoiinia, rifampisiinia). Buprenorfiinin tai CYP3A4:n induktorin annosta voi olla tarpeen muuttaa asianmukaisesti.
- O perustuen morfiinista saatuihin kokemuksiin, monoamiinioksidaasin estäjien (MAOI) samanaikainen käyttö voi lisätä opioidien vaikutuksia.
- O Serotonergiset lääkevalmisteet, kuten MAO:n estäjät, selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI), serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI) tai trisykliset masennuslääkkeet; näiden lääkkeiden samanaikainen käyttö suurentaa serotoniinioireyhtymän (joka voi olla hengenvaarallinen tila) riskiä (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Buprenorphine/Naloxone G.L. Pharma -valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa riittävästi tietoja. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kappale 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 voi aiheuttaa vastasyntyneelle vieroitusoireyhtymän (esimerkiksi hypertonia, vastasyntyneen vapinaa, vastasyntyneen kiihtymystä, myoklonusta 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 kestävää seurantaa, jotta voidaan estää vastasyntyneen lapsen hengityslama tai vieroitusoireyhtymä. Lisäksi lääkärin on arvioitava buprenorfiinin/naloksonin käyttö raskauden aikana.

Buprenorfiinia/naloksonia tulee käyttää raskauden aikana vain, jos mahdolliset hyödyt ovat sikiölle aiheuttavia riskejä suuremmat.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö naloksoni ihmisen rintamaitoon. Buprenorfiini ja sen metaboliitit erittyvät ihmisen rintamaitoon. Buprenorfiinin on todettu estävän rintamaidon erityistä rotilla. Sen vuoksi rintaruokinta on lopetettava Buprenorphine/Naloxone G.L. Pharma -hoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa on osoitettu naaraiden hedelmällisyyden alenemista suurilla annoksilla (systeeminen altistus > 2,4 kertaa ihmisen altistuminen suurimmalla suositellulla annoksella 24 mg buprenorfiinia, perustuen 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 hoitoa aloitettaessa ja annosta sovitettaessa. Yhdessä alkoholin tai keskushermostoa lamaavien aineiden kanssa otettuna vaikutus on todennäköisesti voimakkaampi (ks. kohdat 4.4 ja 4.5). Potilaita pitää varoittaa ajamisesta tai vaarallisten koneiden käytöstä siltä varalta, että buprenorfiini/naloksoni voi 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 markkinoille tulon jälkeen ilmoitetuista haittavaikutuksista.

Jäljempänä lueteltujen haittavaikutuksien 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 markkinoille tulon jälkeisessä turvallisuuseurannassa

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon
<i>Infektiot</i>		Influenssa Infektio Nielutulehdus Nuha	Virtsatietulehdus Emätintulehdus	
<i>Veri ja imukudos</i>			Anemia Leukosytoosi Leukopenia Imusolmuketauti Trombosytopenia	
<i>Immuunijärjestelmä</i>			Yliherkkyys	Anafylaktinen sokki
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>			Ruokahaluttomuus	

			Hyperglykemia Hyperlipidemia Hypoglykemia	
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	Unettomuus	Ahdistuneisuus Masentuneisuus Libidon heikentyminen Hermostuneisuus Poikkeavat ajatukset	Poikkeavat unet Agitaatio Apatia Depersonalisaatio Lääkeriippuvuus Euforia Vihamielisyys	Aistiharhat
<i>Hermosto</i>	Päänsärky	Migreeni Huimaus Hypertonia Tuntohäiriö Uneliaisuus	Amnesia Hyperkinesia Kouristuskohtaus Puhehäiriö Vapina	Maksaenkefalopatia Pyörtyminen
<i>Silmät</i>		Heikkonäköisyys Kyynelerityksen häiriö	Sidekalvontulehdus Mioosi	
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>				Kiertohuimaus
<i>Sydän</i>			Angina pectoris Bradykardia Sydäninfarkti Sydämentykytys Takykardia	
<i>Verisuonisto</i>		Hypertensio Vasodilaatio	Hypotensio	Ortostaattinen hypotensio
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>		Yskä	Astma Hengenahdistus Haukottelu	Bronkospasmi Hengityslama
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Ummetus Pahoinvointi	Vatsakipu Ripuli Dyspepsia Ilmavaivat Oksentelu	Suun haavaumat Kielen väriytyminen	
<i>Maksa ja sappi</i>				Hepatiitti Akuutti hepatiitti Ikterus Maksakuolio Hepatorenaalinen oireyhtymä
<i>Iho ja ihonalainen kudos</i>	Voimakas hikoilu	Kutina Ihottuma Urtikaria	Akne Alopesia Hilseilevä ihotulehdus Kuiva iho Ihokyyhmy	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>	Vieroitusoireyhtymä	Astenia Rintakipu Vilunväreet Kuume Huonovointisuus Kipu Perifeerinen turvotus	Hypotermia	Vastasyntyneen vieroitusoireyhtymä (ks. kohta 4.6)
<i>Tutkimukset</i>		Poikkeava maksan toimintakoe Painon aleneminen	Veren kreatiniinin kohoaminen	Transaminaasiarvojen suureneminen
<i>Vammat ja myrkytykset</i>		Vamma	Lämpöhalvaus	

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Tahalliseen laskimonsisäiseen väärinkäyttöön liittyvissä tapauksissa jotkut haitat liittyvät väärinkäyttötapaan eivätkä lääkevalmisteseen, ja näihin kuuluvia paikallisia, toisinaan septisiä reaktioita (paise, selluliitti) ja mahdollisesti vakavaa akuuttia hepatiittia sekä muita akuutteja tulehduksia, kuten keuhkokuumetta ja endokardiittia, on ilmoitettu (ks. kohta 4.4).

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

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

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 yliannostuksen oireita.

Hoito

Yleinen elintoimintoja ylläpitävä hoito pitää aloittaa, mukaan lukien potilaan hengityksen ja sydämen tilan seuranta. Oireenmukainen hengityslamaan liittyvä hoito ja tavanomaiset tehohoitoimenpiteet pitää toteuttaa. On varmistettava, että hengitystiet pysyvät auki ja on mahdollisuus hengityksen avustamiseen tai hengityskoneen käyttöön. Potilas pitää siirtää paikkaan, jossa on täydellinen elvytysvalmius. Jos potilas oksentaa, on tärkeää estää oksennuksen joutuminen hengitysteihin.

Opioidiantagonistin (esim. naloksoni) antamista suositellaan, vaikka sen teho buprenorfiinin aiheuttamien hengitysoireiden kumoamisessa on vain kohtalainen verrattuna sen tehoon puhtaisiin opioidiagonisteihin. Jos käytetään naloksonia, buprenorfiinin pitkä vaikutusaika pitää ottaa huomioon, kun päätetään hoidon pituudesta ja lääketieteellisestä seurannasta, joita tarvitaan yliannostuksen aiheuttamien vaikutusten kumoamiseen. Naloksoni poistuu elimistöstä buprenorfiinia nopeammin, jolloin aiemmin hallinnassa olleet buprenorfiinin yliannostuksen oireet saattavat palata ja infuusion jatkaminen voi olla tarpeen. Jos infuusio ei ole mahdollinen, voidaan tarvita toistuvaa naloksonin antoa. Naloksonin alkuannokset voivat olla ad 2 mg 2-3 minuutin välein, kunnes riittävä vaste saavutetaan, mutta aloitusannos ei saa ylittää 10 milligrammaa. Jatkuvan laskimoinfuusion määrä pitää sovittaa potilaan vasteen mukaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut hermostoon vaikuttavat lääkeaineet, opioidiriippuvuuden hoitoon käytettävät lääkkeet, ATC-koodi: N07BC51.

Vaikutusmekanismi

Buprenorfiini on osittainen opioidiagonisti/-antagonisti, joka sitoutuu aivojen μ - ja κ - (kappa) opioidireseptoreihin. Sen vaikutus opioidiriippuvuuden ylläpito-hoidossa perustuu sen hitaasti poistuviin vaikutuksiin μ -opioidireseptoreissa, mikä saattaa pitkäksi aikaa minimoida riippuvaisen potilaan lääkkeiden tarpeen. 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 lainkaan farmakologista vaikutusta johtuen sen lähes täydellisestä alkureitin metaboliasta. Kuitenkin, jos sitä annetaan laskimoon opioidiriippuvaisille henkilöille, Buprenorphine/Naloxone G.L. Pharma -valmisteesta oleva naloksoni aiheuttaa huomattavan opioidiantagonistivaikutuksen ja opioidivieroitusoireita, estäen 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 plasebon välinen kaksoissokkovertailu, jota seurasi 48 viikon pituinen buprenorfiinin/naloksonin turvallisuustutkimus. Tässä tutkimuksessa 326 heroini-riippuvaista potilasta satunnaistettiin saamaan joko buprenorfiinia/naloksonia 16 mg vuorokaudessa, 16 mg buprenorfiinia vuorokaudessa tai plaseboa. Jompaakumpaa aktiivihoidoa saamaan satunnaistetuilla koehenkilöillä aloitusannos oli 8 mg buprenorfiinia 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 plaseboon verrattuna. Kolmesti viikossa kerättyistä virtsanäytteistä negatiivisia tutkimuksen ulkopuolisten opioidien suhteen oli prosentuaalisesti merkitsevästi enemmän sekä buprenorfiini/naloksoniryhmässä plaseboon verrattuna ($p < 0,0001$) että buprenorfiiniryhmässä plaseboon verrattuna ($p < 0,0001$).

Kaksoissokkoutetussa, kaksoisplaseboa 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 annos, että se toimi vaihtoehtona lumelääkkeelle, 3–10 päivän aloitusvaiheen, 16 viikon ylläpito-vaiheen ja 7 viikon katkaisuhoidon ajan. Buprenorfiini sovitettiin ylläpitoannokseen kolmantena päivänä mennessä; aktiiviset vertailulääkkeet sovitettiin hitaammin. Perustuen hoidossa pysymiseen 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 käyttöään hoidon aikana. Buprenorfiinin 8 mg vuorokaudessa suuruisen annoksen teho oli vastaava kuin kohtalaisella annoksella aktiivista vertailulääkettä, mutta samanarvoisuutta ei osoitettu.

5.2 Farmakokinetiikka

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.

Huippupitoisuudet 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 suureni (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 pienet ja laskevat nopeasti.

Biotransformaatio

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

Erityiset potilasryhmät

Iäkkäät

Tietoja farmakokinetiikasta iäkkäillä potilailla ei ole.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten kautta tapahtuvalla eliminoimisella on suhteellisen vähäinen osuus (~30 %) buprenorfiinin/naloksonin kokonaispuhdistumasta. Munuaisten toimintaan perustuvaa annoksen säätöä ei tarvita, mutta suositellaan varovaisuutta, kun lääkettä annetaan potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta. (ks. kohta 4.3).

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminnan vaikutusta buprenorfiinin ja naloksonin farmakokinetiikkaan arvioitiin markkinoille tulon jälkeisessä tutkimuksessa.

Taulukossa 3 on yhteenveto tuloksista kliinisessä tutkimuksessa, jossa määritettiin buprenorfiini/naloksoni 2,0/0,5 mg –resoriblettien kerta-annoksen tuottama altistus terveillä ja maksan vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla.

Farmakokineettinen parametri	Lievä maksan vajaatoiminta (Child-Pugh luokka A) (n=9)	Keskivaikkea 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 pienenemä	3,2-kertainen suurenema	14,0-kertainen suurenema

Buprenorfiinialtistus plasmassa suureni kaikkiaan noin 3-kertaiseksi vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, kun taas naloksonialtistus plasmassa suureni 14-kertaiseksi vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Buprenorfiinin ja naloksonin yhdistelmää on tutkittu akuuteissa ja toistuvan annon (enintään 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 lymfocytyillä tai intravenoosissa mikronukleuskokeessa rotilla.

Oraalisella buprenorfiini/naloksoni-yhdistelmällä (suhde 1:1) tehdyissä lisääntymistutkimuksissa embryoletaalista vaikutusta todettiin rotilla kaikilla emoille toksisilla annoksilla. Pienin tutkittu annos oli 1 x buprenorfiinin ja 5 x naloksonin suurin ihmiselle tarkoitettu hoitoannos laskettuna mg/m² kohti. Kaniineilla ei havaittu kehitykseen kohdistuvaa toksisuutta emoille toksisilla annoksilla. Rotilla ja kaniineilla ei ole havaittu myöskään teratogeenisuutta. Buprenorfiinilla/naloksonilla ei ole tehty peri-postnataalista tutkimusta; suurien buprenorfiiniansosten 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. Ravinnon kanssa rotille annettu buprenorfiini vähintään 500 ppm:n annoksina alensi hedelmällisyyttä, mikä todettiin naaraiden alentuneina hedelmöitymislukuina. 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 naarasrottien 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, suhteutettuna pinta-alaan (mg/m²). Kaikissa annosryhmissä havaittiin hyvänlaatuisten kivesten välisolujen (Leydigin solujen) adenoomien tilastollisesti merkittävä lisääntyminen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti

Mannitoli
Maissitärkkelys
Povidoni (K = 29,7)
Sitruunahappomonohydraatti
Natriumsitraatti
Magnesiumstearaatti
Aesulfaamikalium
Sitruuna-aromi (sisältää: aromiaineita, maltodekstriini, arabikumi)
Lime-aromi (sisältää: aromiaineita, maltodekstriini, arabikumi)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko

OPA/Al/PVC//Al läpipainopakkaus.

Sisältää 7, 28, 49, 56 resoriblettiä.

Kerta-annos läpipainopakkaukset 7x1, 28x1, 49x1, 56x1 resoriblettiä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

G.L. Pharma GmbH
Schlossplatz 1
A-8502 Lannach, Itävalta

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

2 mg/ 0,5 mg: 34995

4 mg/ 1 mg: 34996

8 mg/ 2 mg: 34997

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 29.06.2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

06.07.2022

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Buprenorphine/Naloxone G.L. Pharma 2 mg/0,5 mg resoriblett, sublingual
Buprenorphine/Naloxone G.L. Pharma 4 mg/1 mg resoriblett, sublingual
Buprenorphine/Naloxone G.L. Pharma 8 mg/2 mg resoriblett, sublingual

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Buprenorphine/Naloxone G.L. Pharma 2 mg/0,5 mg resoriblett, sublingual
Varje resoriblett innehåller 2 mg buprenorfin (som hydroklorid) och 0,5 mg naloxon (som hydrokloridihydrat).

Hjälpämne med känd effekt:
Varje resoriblett innehåller 39,90 mg laktos (som monohydrat).
Varje resoriblett innehåller 0,18 mg natrium.

Buprenorphine/Naloxone G.L. Pharma 4 mg/1 mg resoriblett, sublingual
Varje resoriblett innehåller 4 mg buprenorfin (som hydroklorid) och 1 mg naloxon (som hydrokloridihydrat).

Hjälpämne med känd effekt:
Varje resoriblett innehåller 79,80 mg laktos (som monohydrat).
Varje resoriblett innehåller 0,36 mg natrium.

Buprenorphine/Naloxone G.L. Pharma 8 mg/2 mg resoriblett, sublingual
Varje resoriblett innehåller 8 mg buprenorfin (som hydroklorid) och 2 mg naloxon (som hydrokloridihydrat).

Hjälpämne med känd effekt:
Varje resoriblett innehåller 159,60 mg laktos (som monohydrat).
Varje resoriblett innehåller 0,72 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Resoriblett, sublingual

Buprenorphine/Naloxone G.L. Pharma 2 mg/0,5 mg resoriblett, sublingual
Vita till benvita, runda, bikonvexa tabletter med skåra på ena sidan och 6,5 mm i diameter.
Tabletten kan delas i två lika stora doser.

Buprenorphine/Naloxone G.L. Pharma 4 mg/1 mg resoriblett, sublingual
Vita till benvita, runda, bikonvexa tabletter med skåra på ena sidan och 8,5 mm i diameter.
Tabletten kan delas i två lika stora doser.

Buprenorphine/Naloxone G.L. Pharma 8 mg/2 mg resoriblett, sublingual
Vita till benvita, runda, bikonvexa tabletter med skåra på ena sidan och 11,5 mm i diameter.
Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Substitutionsbehandling vid opioidberoende inom ramen för en medicinsk, social och psykologisk behandling. Syftet med naloxon som ingrediens är att förhindra intravenöst missbruk. Behandlingen är avsedd för användning hos vuxna och ungdomar över 15 år, som har samtyckt till behandling mot sitt missbruk.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen måste ske under överinseende av en läkare med erfarenhet av behandling av opiatberoende/missbruk.

Försiktighetsåtgärder innan behandling

Innan behandlingen startar ska hänsyn tas till typ av opioidberoende (dvs. lång- eller kortverkande opioid), tid som gått sedan senaste opioidanvändning samt grad av opioidberoende. För att undvika påskyndande av abstinens ska behandlingen startas med buprenorfin/naloxon eller enbart buprenorfin först när objektiva och tydliga tecken på abstinens uppvisas (påvisat exempelvis med poäng som indikerar mild eller måttlig abstinens på den validerade skalan Clinical Opioid Withdrawal Scale, COWS).

- För patienter som är beroende av heroin eller kortverkande opioider ska första dosen med buprenorfin/naloxon tas först när tecken på abstinens uppträder, men inte tidigare än 6 timmar efter att patienten senast använde opioider.
- För patienter som får metadon: Innan behandlingen med buprenorfin/naloxon inleds måste metadondosen minskas till maximalt 30 mg/dag. Den långa halveringstiden hos metadon bör tas i beaktande när behandlingen med buprenorfin/naloxon påbörjas. Första dosen med buprenorfin/naloxon bör tas först när tecken på abstinens uppträder, men inte tidigare än 24 timmar efter att patienten senast använde metadon. Buprenorfin kan påskynda abstinenssymtom hos patienter som är beroende av metadon.

Dosering

Inledande behandling

Den rekommenderade startdosen för vuxna och barn över 15 år är en till två Buprenorphine/Naloxone G.L. Pharma 2 mg/0,5 mg. Ytterligare en till två Buprenorphine/Naloxone G.L. Pharma 2 mg/0,5 mg kan ges dag ett beroende på den enskilda patientens behov.

Under behandlingens början rekommenderas daglig övervakning av doseringen för att säkerställa att dosen tas sublinguallt på rätt sätt och för att observera patientens reaktion på behandlingen, som vägledning för effektiv dositering baserat på klinisk effekt.

Dosjustering och underhållsbehandling

Efter en dags inledande behandling bör dosen justeras successivt under de följande dagarna tills patienten stabiliseras till en underhållsdos, baserat på den kliniska effekten hos den enskilde patienten. Doseringen titreras i enlighet med upprepad bedömning av patientens kliniska och psykologiska status och bör göras i steg om 2-8 mg buprenorfin. Doseringen ska inte överskrida en daglig engångsdos på 24 mg buprenorfin.

Icke-daglig dosering

Efter att en tillfredställande stabilisering uppnåtts kan doseringsfrekvensen minskas till varannan dag och två gånger den individuellt titrerade dagliga doseringen. Till exempel, en patient som stabiliserats till en daglig dos på 8 mg buprenorfin kan ges 16 mg buprenorfin varannan dag samt ingen dos varannan dag. Hos vissa patienter kan doseringen minskas till 3 gånger i veckan (t.ex. måndag, onsdag och fredag) efter att en tillfredställande stabilisering har uppnåtts. Dosen på måndagen och onsdagen ska vara dubbelt så hög som den individuellt titrerade dagliga dosen och dosen på fredagen ska vara tre gånger så hög som den individuellt titrerade dagliga dosen. De övriga dagarna ges ingen dos. Dosen som ges under en dag får dock aldrig överskrida 24 mg buprenorfin. Denna doseringsregim kan vara otillräcklig för patienter som är i behov av titrerade dagliga doser > 8 mg buprenorfin/dag.

Utsättning av läkemedel

Efter att en tillfredställande stabilisering uppnåtts och om patienten samtycker, kan doseringen gradvis reduceras till en lägre underhållsdos. I vissa gynnsamma fall kan behandlingen avslutas. Tillgängligheten av 2 mg/0,5 mg och 8 mg/2 mg doser medger en nedtitring av dosen. Patienter som har behov av en lägre buprenorfindos kan använda buprenorfin 0,4 mg. På grund av återfallsrisken bör patienter övervakas efter avslutad behandling.

Särskilda populationer

Äldre

Säkerheten och effektiviteten hos buprenorfin/naloxon hos äldre patienter över 65 år har inte fastställts. Ingen doseringsrekommendation kan ges.

Nedsatt leverfunktion

Leverfunktionstester vid baseline samt hepatitserologi rekommenderas innan behandlingen inleds. Patienter med positiv hepatitserologi, som samtidigt behandlas med andra läkemedel (se avsnitt 4.5) och/eller har nedsatt leverfunktion riskerar att få en accelererande leverskada. Regelbunden övervakning av leverfunktionen rekommenderas (se avsnitt 4.4).

De båda aktiva substanserna i Buprenorphine/Naloxone G.L. Pharma, buprenorfin och naloxon, metaboliseras i stor utsträckning i levern, och plasmanivåerna av både buprenorfin och naloxon var högre hos patienter med måttlig till svår leverfunktionsnedsättning. Patienterna ska övervakas för tecken och symtom på plötslig opioidabstinens, toxicitet eller överdosering orsakad av ökade nivåer av naloxon och/eller buprenorfin.

Då farmakokinetiken av buprenorfin/naloxon kan vara förändrad hos patienter med nedsatt leverfunktion rekommenderas en lägre inledande dos och noggrann dostitring hos patienter med mild till måttlig leverfunktionsnedsättning. Buprenorfin/naloxon är kontraindicerat hos patienter med svår leverfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.3 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Dosen för buprenorfin/naloxon behöver inte justeras för patienter med nedsatt njurfunktion. Försiktighet rekommenderas vid dosering av patienter med svår njurinsufficiens (kreatininclearance < 30 ml/min) (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för buprenorfin/naloxon för barn och ungdomar under 15 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Behandlande läkare måste upplysa patienterna om att den sublinguala vägen är den enda effektiva och säkra administreringsvägen för det här läkemedlet (se avsnitt 4.4). Resoribletten ska ligga kvar under tungan till dess att den lösts upp. Patienter bör inte svälja eller förtära mat eller dryck innan resoribletten har lösts upp fullständigt.

Dosen kan utgöras av flera Buprenorphine/Naloxone G.L. Pharma resoribletter av olika styrkor och kan tas i en eller två omgångar; den andra omgången ska tas omedelbart efter att den första har lösts upp.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Svår respiratorisk insufficiens.

Svår leverinsufficiens.

Akut alkoholism eller *delirium tremens*.

Samtidig administrering av opioidantagonister (naltrexon, nalmefen) vid behandling av alkohol- eller opioidberoende.

4.4 Varningar och försiktighet

Felanvändning, missbruk, diversion

Buprenorfin kan felanvändas eller missbrukas likt andra lagliga eller olagliga opioider. Möjliga risker vid felanvändning eller missbruk är överdosering, spridning av blodburna virusinfektioner, lokala och systemiska infektioner, samt andningsdepression och leverskada. Användning av buprenorfin av någon annan än den behandlade patienten kan leda till att nya missbrukare använder buprenorfin som den primära missbrukardrogen vilket kan ske om läkemedlet distribueras illegalt, antingen av den behandlade patienten eller om läkemedlet inte skyddas mot stöld.

Suboptimal behandling med buprenorfin/naloxon kan föranleda läkemedelsmissbruk hos patienten, vilket kan leda till överdos eller avhopp från behandlingen. En patient som är underdoserad med buprenorfin/naloxon kan fortsätta att självmedicinera sina okontrollerade abstinenssymtom med opioider, alkohol eller andra sedativa hypnotika som bensodiazepiner.

För att minimera risken för felanvändning, missbruk eller diversion bör läkare vidta lämpliga försiktighetsåtgärder när buprenorfin ordineras och dispensereras, såsom att undvika förskrivning av flera påfyllningar tidigt i behandlingen och att genomföra uppföljningsbesök hos patienten med klinisk övervakning enligt patientens behov.

Kombinationen av buprenorfin och naloxon i Buprenorphine/Naloxone G.L. Pharma är avsedd att avskräcka från felanvändning och missbruk av buprenorfin. Då naloxonet i kombinationstabletten påskyndar abstinens hos individer som är beroende av heroin, metadon eller av andra opioidagonister, är det mindre troligt att Buprenorphine/Naloxone G.L. Pharma kommer att leda till intravenös eller intranasal felanvändning.

Risker med samtidig användning av lugnande läkemedel, såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel:

Samtidig användning av Buprenorphine/Naloxone G.L. Pharma och lugnande medel som bensodiazepiner eller liknande läkemedel kan resultera i sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker bör samtidig förskrivning av dessa lugnande medel enbart vara till patienter som inte har andra behandlingsalternativ. Om det beslutas att förskriva Buprenorphine/Naloxone G.L. Pharma samtidigt med lugnande läkemedel, ska den lägsta effektiva dosen användas och behandlingen ska vara så kort som möjligt. Patienterna ska följas noggrant för tecken och symptom på andningsdepression och sedering. I detta avseende rår det starkt rekommenderat att informera patienter och deras vårdgivare att vara uppmärksamma på dessa symptom (se avsnitt 4.5).

Risken för andningsdepression finns också när buprenorfin inte användes enligt ordination. Dödsfall har även rapporterats i samband med intag tillsammans med buprenorfin och andra centralt dämpande substanser som alkohol eller andra opioider. Om buprenorfin administreras till icke-opioidberoende individer som inte är toleranta mot opioiders effekter kan potentiellt dödlig andningsdepression uppstå.

Denna produkt ska användas med försiktighet hos patienter med astma eller respiratorisk insufficiens (t.ex. kroniskt obstruktiv lungsjukdom, cor pulmonale, minskad respiratorisk reserv, hypoxi, hyperkapni, befintlig andningsdepression eller kyfoskopios (krökning av ryggraden som kan leda till andfåddhet)).

Buprenorfin/naloxon kan orsaka allvarlig, eventuellt dödlig, andningsdepression hos barn och icke-beroende personer vid fall av oavsiktlig eller avsiktlig förtäring. Patienter måste uppmanas att förvara blisterförpackningen säkert, att aldrig öppna blisterförpackningen i förväg och att förvara dem utom räckhåll för barn och andra personer i hushållet, och att inte ta läkemedlet i närvaro av barn. Vid oavsiktlig förtäring eller misstanke om förtäring ska en akutmottagning kontaktas omedelbart.

Sömnrelaterade andningsproblem

Opioider kan orsaka sömnrelaterade andningsproblem, inklusive central sömnapné (CSA) och sömnrelaterad hypoxemi. Opioider ökar risken för CSA på ett dos-relaterat sätt.

Överväg minskning av den totala opioiddosen hos patienter med CSA.

CNS-depression

Buprenorfin/naloxon kan orsaka dåsigheit, särskilt när det tas i kombination med alkohol eller centralt dämpande substanser (som lugnande, sedativa eller hypnotiska läkemedel) (se avsnitt 4.5).

Serotonergt syndrom

Samtidig administrering av Buprenorphine/Naloxone G.L. Pharma och andra serotonerga läkemedel såsom MAO-hämmare, selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) eller tricykliska antidepressiva läkemedel kan leda till serotonergt syndrom, ett potentiellt livshotande tillstånd (se avsnitt 4.5).

Om samtidig behandling med andra serotonerga läkemedel är kliniskt motiverad, rekommenderas noggrann observation av patienten, särskilt vid behandlingsstart och vid dosökningar.

Symtom på serotonergt syndrom kan vara förändrad psykisk status, autonom instabilitet, neuromuskulära avvikelser och/eller gastrointestinala symtom.

Om serotonergt syndrom misstänks ska dosminskning eller utsättning av behandlingen övervägas, beroende på symptomens svårighetsgrad.

Beroende

Buprenorfin är en partiell agonist till μ - (my-)opioidreceptorn och kronisk administrering ger opioidberoende. Djurstudier så väl som klinisk erfarenhet har visat att buprenorfin kan leda till beroende, men i lägre grad än en fullständig agonist, t.ex. morfin.

Abrupt avbrytande av behandling rekommenderas ej då det kan resultera i abstinenssyndrom som kan vara fördröjt.

Hepatit och leverpåverkan

Fall av akut leverskada har rapporterats hos opioidberoende missbrukare både i kliniska studier och i biverkningsrapporter efter marknadsintroduktion. Spektrat av avvikelser sträcker sig från övergående asymtomatiska öknningar av levertransaminaser till fallrapporter med leversvikt, levernekros, hepatorenalt syndrom, hepatisk encefalopati och dödsfall. I många fall har närvaron av redan befintliga mitokondriella sjukdomar (genetiska sjukdomar, avvikelser av leverenzym, virusinfektioner med hepatit B eller hepatit C, alkoholmissbruk, anorexi, samtidig användning av andra potentiella hepatotoxiska mediciner) samt pågående injektionsmissbruk av droger en orsakande eller bidragande roll. Dessa underliggande faktorer måste beaktas innan buprenorfin/naloxon förskrivs samt under behandling. När leverpåverkan misstänks måste ytterligare biologisk och etiologisk utvärdering göras. Beroende på resultaten kan behandlingen avslutas med försiktighet för att förhindra abstinenssymtom och för att förhindra återgång till illegalt drogmissbruk. Om behandlingen fortsätter ska leverfunktionen följas noggrant.

Opioidabstinenssyndrom

När behandling med buprenorfin/naloxon inleds måste läkaren vara medveten om den partiella agonistiska profilen för buprenorfin och att den kan utlösa abstinens hos opioidberoende patienter, särskilt om den ges tidigare än 6 timmar efter senaste användningen av heroin eller andra kortverkande opioider, eller om den ges kortare tid än 24 timmar efter senaste dosen av metadon. Patienterna bör noggrant övervakas under övergångsperioden från buprenorfin eller metadon till buprenorfin/naloxon då abstinenssymtom har rapporterats. För att undvika påskyndande av abstinens bör insättning av buprenorfin/naloxon göras när objektiva tecken på abstinens är uppenbara (se avsnitt 4.2).

Abstinenssymtom kan även ha samband med suboptimal dosering.

Nedsatt leverfunktion

Effekterna av nedsatt leverfunktion på farmakokinetiken för buprenorfin och naloxon har utvärderats i en studie efter marknadsintroduktion. Eftersom både buprenorfin och naloxon i stor utsträckning metaboliseras i levern observerades förhöjda plasmanivåer för både buprenorfin och naloxon hos patienter med måttlig till svår leverfunktionsnedsättning efter en singeldos administrering. Patienterna ska övervakas för tecken och symtom på plötslig opioidabstinens, toxicitet eller överdosering orsakad av ökade nivåer av naloxon och/eller buprenorfin. Buprenorphine/Naloxone G.L. Pharma resoribletter ska användas med försiktighet till patienter med måttlig leverfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.3 och 5.2). Buprenorfin/naloxon är kontraindicerat till patienter med svår leverfunktionsnedsättning.

Nedsatt njurfunktion

Den renala eliminationen kan vara förlängd eftersom 30 % av den administrerade dosen utsöndras genom njurarna. Metaboliter av buprenorfin ackumuleras hos patienter med njursvikt. Försiktighet rekommenderas

vid doseringar till patienter med allvarlig njurfunktionsnedsättning (kreatinin clearance <30 ml/min) (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Användning hos ungdomar (åldrar 15-< 18)

På grund av avsaknad av data för ungdomar (15-< 18 år) ska patienter i denna åldersgrupp övervakas extra noggrant under behandling.

CYP3A-hämmare

Läkemedel som hämmar enzymet CYP3A4 kan leda till förhöjda koncentrationer av buprenorfin. En sänkning av dosen buprenorfin/naloxon kan behövas. Dosen av buprenorfin/naloxon ska titreras med försiktighet hos patienter som redan behandlas med CYP3A4-hämmare, då en lägre dos kan vara lämplig hos dessa patienter (se avsnitt 4.5).

Allmänna varningar relevanta vid administrering av opioider

Opioider kan orsaka ortostatisk hypotension hos ej sängbundna patienter.

Opioider kan öka trycket i cerebrospinalvätskan, vilket kan orsaka krampanfall. Opioider bör därför användas med försiktighet hos patienter med huvudskador, intrakraniella skador, eller under andra omständigheter där det cerebrospinala trycket kan öka, eller om patienten tidigare drabbats av krampanfall. Opioider bör användas med försiktighet hos patienter med hypotension, prostatahypertrofi eller stenosis i urinröret.

Opioidinducerad mios, förändringar av medvetandenivån eller förändringar av smärtförmågan som symptom på sjukdom kan försvåra utvärderingen av patienten, eller komplicera diagnosticeringen eller det kliniska förloppet av samtidiga sjukdomar.

Opioider bör användas med försiktighet hos patienter med myxödem, hypotyreoos eller adrenokortikal insufficiens (t.ex. Addisons sjukdom).

Opioider har visat sig öka trycket i koledokus och bör användas med försiktighet hos patienter med funktionsstörningar i gallgångarna.

Opioider bör administreras med försiktighet till äldre eller funktionsnedsatta patienter.

Samtidig användning av monoaminoxidashämmare (MAOI) kan framkalla en förstärkt effekt av opioider, baserat på erfarenhet av morfin (se avsnitt 4.5).

Buprenorphine/Naloxone G.L. Pharma innehåller laktos. Patienter med sällsynt ärftlig galaktosintolerans, total laktas brist eller glukos-galaktosmalabsorption bör inte använda detta läkemedel.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per resoriblett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Buprenorphine/Naloxone G.L. Pharma ska inte tas tillsammans med:

- alkoholhaltiga drycker eller mediciner som innehåller alkohol, då alkohol ökar den sedativa effekten av buprenorfin (se avsnitt 4.7).

Buprenorphine/Naloxone G.L. Pharma ska användas med försiktighet när det ges tillsammans med:

- lugnande medel som bensodiazepiner eller liknande läkemedel. Samtidig användning av opioider och lugnande medel som bensodiazepiner eller liknande läkemedel ökar risken för sederande, andningsdepression, koma och död på grund av additiv CNS-depressiv effekt. Dosen och varaktigheten av samtidig användning bör därför begränsas (se avsnitt 4.4). Patienter bör varnas om att det är extremt farligt att självadministrera icke-ordinerade bensodiazepiner samtidigt som man tar den här produkten och bör också förmanas om att endast använda bensodiazepiner samtidigt med denna produkt om så ordinerats av deras läkare (se avsnitt 4.4).
- andra centralt dämpande substanser, andra opioidderivat (t.ex. metadon, analgetika och hostdämpande medel), vissa antidepressiva, sederande H1-receptorantagonister, barbiturater, anxiolytika utöver bensodiazepiner, neuroleptika, klonidin och relaterade substanser. Dessa kombinationer ökar den centrala dämpningen. Den reducerade vakenhetsgraden kan göra att framförande av fordon och användning av maskiner blir riskfylld.

- Det kan dessutom vara svårt att ge adekvat smärtlindring när en fullständig opioidagonist administreras till patienter som tar buprenorfin/naloxon. Det finns därför en risk att överdosera med en fullständig agonist, särskilt vid försök att hantera buprenorfinets delvis agonistiska effekter eller när plasmanivåerna av buprenorfin minskar.
- naltrexon och nalmefen är opioidantagonister som kan blockera de farmakologiska effekterna av buprenorfin. Samtidig användning under behandling med buprenorfin/naloxon är kontraindicerat på grund av den potentiellt farliga interaktion som kan framkalla ett plötsligt utbrott av långvariga och intensiva opioida abstinensbesvär (se avsnitt 4.3).
- CYP3A4-hämmare: En interaktionsstudie med buprenorfin och ketokonazol (en potent hämmare av CYP3A4) resulterade i ökat C_{max} och AUC (ytan under kurvan) av buprenorfin (ungefär 50 % respektive 70 %) och till en mindre grad av norbuprenorfin. Patienter som får Buprenorphine/Naloxone G.L. Pharma ska övervakas noggrant och kan behöva dosreducering i kombination med potenta CYP3A4-hämmare (t.ex. proteashämmare som ritonavir, nelfinavir eller indinavir eller antimykotikum av azoltyp som ketokonazol eller itraconazol, makrolidantibiotika).
- CYP3A4-inducerare: Samtidig användning av CYP3A4-inducerare med buprenorfin kan minska plasmakoncentrationen av buprenorfin, vilket potentiellt kan resultera i en ineffektiv behandling av opioidberoende med buprenorfin. Det rekommenderas att patienter som tar buprenorfin/naloxon följs noggrant om inducerare (t.ex. fenobarbital, karbamazepin, fenytoin, rifampicin) administreras samtidigt. Buprenorfindosen eller CYP3A4-induceraren kan behöva justeras.
- Samtidig användning av monoaminoxidashämmare (MAOI) kan framkalla förstärkt effekt av opioider, baserat på erfarenhet av morfin.
- Serotonerga läkemedel såsom MAO-hämmare, selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) eller tricykliska antidepressiva läkemedel, eftersom risken för serotonergt syndrom, ett potentiellt livshotande tillstånd, ökar (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns ej tillräckliga data från användningen av Buprenorphine/Naloxone G.L. Pharma under graviditeten. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människan är okänd. I slutet av graviditeten kan buprenorfin framkalla andningsdepression hos det nyfödda barnet även efter en kort behandlingsperiod. Långtidsbehandling med buprenorfin under de tre sista månaderna av graviditeten kan orsaka abstinenssyndrom hos det nyfödda barnet (t.ex. hypertoni, neonatal tremor, neonatal agitation, myoklonus eller konvulsioner). Syndromet fördröjs i generell från flera timmar till flera dagar efter födseln. På grund av den långa halveringstiden för buprenorfin bör övervakning av det ofödda barnet under flera dagar i slutet av graviditeten övervägas för att förebygga risken för andningsdepression eller abstinenssyndrom hos nyfödda.

Dessutom bör användningen av buprenorfin/naloxon under graviditet utvärderas av läkaren.

Buprenorfin/naloxon bör tas under graviditeten endast om den potentiella fördelen uppväger den potentiella risken för fostret.

Amning

Det är okänt om naloxon utsöndras i bröstmjolk. Buprenorfin och dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Hos råttor har buprenorfin setts hämma mjölkproduktionen. Amning ska därför avbrytas under behandling med Buprenorphine/Naloxone G.L. Pharma.

Fertilitet

Djurstudier har visat på en minskning av fertilitet hos honor vid höga doser (systemisk exponering >2,4 gånger den humana exponeringen vid den högsta rekommenderade dosen på 24 mg buprenorfin, baserat på AUC). Se avsnitt 5.3.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Buprenorfin/naloxon har en mild till måttlig inverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner när det ges till opioidberoende patienter. Produkten kan orsaka dåsighet, yrsel eller nedsatt tankeförmåga, särskilt under behandlingens inledning och under dosjustering. Om det tas tillsammans med alkohol eller centralt dämpande substanser kan effekten sannolikt bli mer uttalad (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Patienter bör varnas för att framföra fordon eller använda farliga maskiner ifall buprenorfin/naloxon påverkar deras förmåga att utföra sådana aktiviteter.

4.9 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligast förekommande behandlingsrelaterade biverkningarna rapporterade i kliniska studier var förstoppning och symtom relaterade till abstinens (t.ex. sömnlöshet, huvudvärk, illamående, svettningar och smärta). Rapporterna om krampanfall, kräkningar, diarré och förhöjda leverfunktionstester sågs som allvarliga.

Biverkningstabell

Tabell 1 visar biverkningarna som rapporterats i pivotala kliniska studier med Buprenorphine/Naloxone G.L. Pharma i vilka 342 av 472 patienter (72,5 %) rapporterade behandlingsrelaterade biverkningar, samt biverkningar som rapporterats under uppföljning efter introduktionen på marknaden.

Dessa reaktioner är listade i tabell 1 efter klassificering i organsystem och frekvens:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Tabell 1: Behandlingsrelaterade biverkningar som rapporterats i kliniska studier och under uppföljning efter introduktionen på marknaden av buprenorfin/naloxon

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
<i>Infektioner och infestationer</i>		Influensa Infektion Faryngit Rinit	Urinvägs-infektion Vaginit	
<i>Blodet och lymfsystemet</i>			Anemi Leukocytos Leukopeni Lymfadenopati Trombocytopeni	
<i>Immunsystemet</i>			Överkänslighet	Anafylaktisk chock
<i>Metabolism och nutrition</i>			Minskad aptit Hyperglykemi Hyperlipidemi Hypoglykemi	
<i>Psykiska störningar</i>	Sömnlöshet	Ångest Depression Minskad libido Nervositet Onormala tankar	Onormala drömmar Agitation Apati Personlighetsförändring Drogberoende Eufori Fientlighet	Hallucinationer

<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Huvudvärk	Migrän Yrsel Hypertoni Parestesi Somnolens	Minnesförlust Hyperkinesi Krampanfall Talrubbing Tremor	Hepatisk encefalopati Svimming
<i>Ögon</i>		Amblyopi Lakrimationsstörning	Konjunktivit Mios	
<i>Öron och balansorgan</i>				Yrsel
<i>Hjärtat</i>			Angina pectoris Bradykardi Hjärtinfarkt Palpitation Takykardi	
<i>Blodkärl</i>		Hypertension Vasodilatation	Hypotoni	Ortostatisk hypotoni
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>		Hosta	Astma Dyspné Gäspningar	Bronkospasm Andningsdepression
<i>Magtarm-kanalen</i>	Förstoppning Illamående	Buksmärtor Diarré Dyspepsi Flatulens Kräkningar	Ulcerös stomatit Missfärgning av tungan	
<i>Lever och gallvägar</i>				Hepatit Akut hepatit Gulsot Levernekros Hepatorenalt syndrom
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	Svettningar	Klåda Utslag Urtikaria	Akne Alopeci Exfoliativ dermatit Torr hud Hudknutor	Angioödem
<i>Muskulo-skeletala systemet och bindväv</i>		Ryggsmärtor Artralgi Muskelspasmer Myalgi	Artrit	
<i>Njurar och urinvägar</i>		Urinabnormalitet	Albuminuri Dysuri Hematuri Njursten Urinretention	
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>		Impotens	Amenorré Ejakulationsstörningar Menorragi Metrorragi	
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	Abstinens-syndrom	Asteni Bröstmärtor Frossa Feber Sjukdomskänsla Smärtor Perifera ödem	Hypotermi	Abstinens-syndrom hos nyfödda (se avsnitt 4.6)
<i>Undersökningar</i>		Onormalt leverfunktionstest Viktminskning	Ökning av blodkreatinin	Ökning av transaminaser

Skador, förgiftningar och behandlings- komplikationer		Skada	Värmeslag	
--	--	-------	-----------	--

Beskrivning av utvalda biverkningar

Vid intravenöst missbruk har vissa biverkningar förknippats med missbruket snarare än med läkemedlet, bl.a. har lokala reaktioner, ibland septiska (abscess, celluliter) och potentiellt allvarlig akut hepatit och andra akuta infektioner som pneumoni och endokardit rapporterats (se avsnitt 4.4).

Hos patienter med ett påtagligt drogberoende kan inledande administrering av buprenorfin ge ett drogabstinenssyndrom liknande det som förknippas med naloxon (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55 FI-00034 Fimea

4.9 Överdoser

Symtom

Andningsdepression till följd av dämpning av centrala nervsystemet är det huvudsakliga symtom som kräver behandling vid överdos, eftersom det kan leda till andningsstillestånd och död. Tecken på överdosering kan också vara somnolens, amblyopi, mios, hypotension, illamående, kräkningar och/eller talstörningar.

Hantering

Allmänna stödjande åtgärder vidtas inklusive noggrann övervakning av patientens respiratoriska och kardiella status. Symtomatisk behandling av andningsdepression och allmänna intensivvårdande åtgärder ska sättas in. Öppna luftvägar och andningshjälp eller ventilationskontroll måste säkerställas. Patienten ska flyttas till en miljö med fullständiga resurser för återupplivning.

Om patienten kräks måste åtgärder vidtas för att förhindra aspiration av kräkningen.

Användning av en opioidantagonist (dvs. naloxon) rekommenderas trots den måttliga effekten den kan ha för att häva andningssymtomen orsakade av buprenorfin jämfört med dess effekt på opioider med fullständig agonistisk effekt.

Om naloxon används bör den långa verkningstiden för buprenorfin beaktas när det ska beslutas om hur lång tid som behövs för behandling och medicinsk övervakning för att häva effekterna vid en överdos. Naloxon kan ha en snabbare clearance än buprenorfin, vilket möjliggör att tidigare kontrollerade överdossymtom för buprenorfin återkommer. Det kan därför vara nödvändigt med en kontinuerlig infusion. Om infusion ej är möjligt kan det krävas upprepade doser av naloxon. De initiala naloxondoserna kan sträcka sig upp till 2 mg och upprepas var 2-3:e minut tills en tillfredsställande reaktion uppnås, men bör inte överskrida en inledande dos på 10 mg. Pågående intravenösa infusionshastigheter bör titreras enligt patientens reaktion.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga läkemedel med verkan på nervsystemet, medel vid behandling av beroendetillstånd. ATC-kod: N07BC51

Verkningsmekanism

Buprenorfin är en partiell opioidagonist/antagonist som binder till μ och κ (kappa-) opioida receptorer i hjärnan. Dess verksamhet inom opioid underhållsbehandling tillskrivs den långsamma reversibla kopplingen till μ -opioida receptorer, som under en förlängd period kan minimera drogbehovet hos missbrukande patienter.

Takeffekten hos opioidagonister observerades i kliniskt farmakologiska studier hos opioidberoende personer.

Naloxon är en antagonist till μ -opioida receptorer. När det administreras peroralt eller sublinguallt i normala doser till patienter som går igenom opioidabstinens uppvisar naloxon små eller inga farmakologiska effekter på grund av dess nästan totala förstapassagemetabolism. När det administreras intravenöst till opioidberoende personer ger förekomsten av naloxon i Buprenorphine/Naloxone G.L. Pharma dock påtagliga opioida antagonistiska effekter samt opioidabstinens och förhindrar därmed intravenöst missbruk.

Klinisk effekt

Effekt- och säkerhetsdata för buprenorfin/naloxon kommer primärt från en ettårsstudie, som omfattade en 4-veckors randomiserad, dubbelblind jämförelse av buprenorfin/naloxon, buprenorfin och placebo följt av en 48-veckors säkerhetsstudie av buprenorfin/naloxon. I denna studie randomiserades 326 heroinberoende försökspersoner till antingen 16 mg buprenorfin/naloxon per dag, 16 mg buprenorfin per dag eller placebo. För de försökspersoner som randomiserades till någon av de aktiva behandlingarna inleddes doseringen med 8 mg buprenorfin dag 1, följt av 16 mg (två 8 mg) buprenorfin dag 2. Dag 3 växlad de som randomiserats till buprenorfin/naloxon över till kombinationstabletten. Försökspersonerna besökte dagligen kliniken (måndag till fredag) för utvärdering av dosering och effekt. ”Ta hem” doser tillhandahölls för veckosluten. Den primära studiejämförelsen var att undersöka effekten av vardera buprenorfin och buprenorfin/naloxon jämfört med placebo. Andelen av de tre urinprov som togs varje vecka som var negativa avseende opioider som inte ingick i studien var statistiskt sett högre för både buprenorfin/naloxon jämfört med placebo ($p < 0,0001$) och buprenorfin jämfört med placebo ($p < 0,0001$).

I en dubbelblind, dubbel-dummy, parallellgruppsstudie, som jämförde en etanollösning av buprenorfin med en fullständig agonist som aktiv kontroll, randomiserades 162 försökspersoner till att erhålla den sublinguala etanollösningen av buprenorfin 8 mg/dag (en dos som på ett ungefär motsvarar 12 mg/dag av buprenorfin/naloxon) eller två relativt låga doser av aktiv kontroll, varav en var låg nog att agera som alternativ till placebo, under en 3 till 10 dagars induktionsfas, en 16 veckor lång underhållsfas och en 7 veckor lång avgiftningsfas. Buprenorfin titrerades till en underhållsdos dag 3. Aktiva kontroldoser titrerades mer gradvis. Baserat på kvarstående i behandling och andelen av de tre urinprov som togs varje vecka, som var negativa avseende opioider som inte ingick i studien, var buprenorfin mer effektiv än den lägre kontroldosen i att behålla heroinmissbrukare i behandling och att reducera deras användning av opioider under behandlingen. Effekten av 8 mg buprenorfin per dag var jämförbar med den måttligt aktiva kontrollen, men ekvivalens kunde inte påvisas.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Buprenorfin

Absorption

Vid peroralt intag genomgår buprenorfin förstapassagemetabolism med N-dealkylering och glukuronkonjugering i tunntarm och lever. Peroral användning av detta läkemedel är därför olämpligt. Maximala plasmakoncentrationer uppnås 90 minuter efter sublingual administrering. Plasmanivåer av buprenorfin ökar med den sublinguala dosen av buprenorfin/naloxon. Både C_{max} och AUC för buprenorfin ökade med ökad dos (i intervallet 4-16 mg), även om ökningen var proportionellt lägre än dosökningen.

Tabell 2: Farmakokinetisk parameter för buprenorfin

Farmakokinetisk parameter	Buprenorphine/Naloxone G.L. Pharma 4 mg	Buprenorphine/Naloxone G.L. Pharma 8 mg	Buprenorphine/Naloxone G.L. Pharma 16 mg
C_{max} · ng/ml	1,84 (39)	3,0 (51)	5,95 (38)
AUC ₀₋₄₈	12,52 (35)	20,22 (43)	34,89 (33)

timme · ng/ml			
---------------	--	--	--

Distribution

Absorptionen av buprenorfin följs av en snabb distributionsfas (med en halveringstid för distribution på 2 till 5 timmar).

Biotransformation och eliminering

Buprenorfin metaboliseras genom 14-N-dealkylering och glukuronkonjugering av modersubstansen och den dealkylerade metaboliten. Kliniska data bekräftar att CYP3A4 är ansvarig för N-dealkylering av buprenorfin. N-dealkylbuprenorfin är en μ -opioidagonist med svag egenaktivitet.

Elimineringen av buprenorfin är bi- eller tri-exponentiell och har en genomsnittlig halveringstid från plasma på 32 timmar. Buprenorfin elimineras i feces genom gallutsöndring av de glukuronkonjugerade metaboliterna (70 %), och resten elimineras via urinen.

Naloxon

Absorption och distribution

Efter intravenös administrering distribueras naloxon snabbt (halveringstid för distribution ca 4 minuter). Efter peroral administrering är naloxon knappt mätbar i plasma. Efter sublingual administrering av buprenorfin/naloxon är plasmakoncentrationen av naloxon låg och sjunker snabbt.

Biotransformation

Läkemedlet metaboliseras i levern, primärt genom glukuronkonjugering och utsöndras via urinen. Naloxon har en genomsnittlig halveringstid i plasma på 1,2 timmar.

Särskilda populationer

Äldre

Inga farmakokinetiska data finns tillgängliga för äldre patienter.

Nedsatt njurfunktion

Renal eliminering spelar en relativt liten roll (ca 30 %) för buprenorfin/naloxons totala clearance. Det krävs inga dosjusteringar baserade på njurfunktion men försiktighet rekommenderas vid dosering till patienter med svår njurfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.3).

Nedsatt leverfunktion

Effekterna av nedsatt leverfunktion på farmakokinetiken för buprenorfin och naloxon har utvärderats i en studie efter marknadsföring.

Tabell 3 summerar resultaten från en klinisk studie där exponeringen efter en singeldos

Buprenorphine/Naloxone G.L. Pharma 2,0/0,5 mg (buprenorfin/naloxon) resoriblett bestämdes hos friska patienter och hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Tabell 3. Effekter av nedsatt leverfunktion på farmakokinetiska parametrar för buprenorfin och naloxon efter administrering av Buprenorphine/Naloxone G.L. Pharma (relativ förändring jämfört med friska patienter)			
PK Parameter	Lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh Klass A) (n=9)	Måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh Klass B) (n=8)	Svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh Klass C) (n=8)
Buprenorfin			
C _{max}	1,2-faldig ökning	1,1-faldig ökning	1,7-faldig ökning
AUC _{senast}	Lika som kontroll	1,6-faldig ökning	2,8-faldig ökning
Naloxon			
C _{max}	Lika som kontroll	2,7-faldig ökning	11,3-faldig ökning

AUC _{senast}	0,2-faldig minskning	3,2-faldig ökning	14,0-faldig ökning
-----------------------	----------------------	-------------------	--------------------

Sammantaget ökade plasmaexponeringen av buprenorfin ungefär 3-faldigt hos patienter med svår leverfunktionsnedsättning, medan plasmaexponeringen av naloxon ökade 14-faldigt hos patienter med svår leverfunktionsnedsättning.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Kombinationen av buprenorfin och naloxon har studerats i akuta och upprepade (upp till 90 dagar hos råtta) toxicitetsstudier hos djur. Ingen synergistisk toxicitetsförstärkning har observerats. Biverkningar baserades på den kända farmakologiska aktiviteten hos opioid-agonist- och/eller antagonistsubstanser.

Kombinationen (4:1) av buprenorfinhydroklorid och naloxonhydroklorid var inte mutagen i ett bakteriellt mutationstest (Ames test) och var inte klastogen i ett cytogenetiskt in vitro test av humana lymfocyter eller i ett intravenöst mikrokärntest hos råtta.

Reproduktionsstudier med peroral administrering av buprenorfin:naloxon (ratio 1:1) tyder på att embryoletalitet förekom hos råtta vid förekomst av toxicitet hos moderdjuret för alla doser. Den lägsta dosen som studerades representerade en exponeringsmultipel av 1 gång för buprenorfin och 5 gånger för naloxon vid den maximala terapeutiska dosen för människa beräknad på mg/m² basis. Ingen utvecklingstoxicitet observerades hos kanin vid doser som var toxiska för moderdjuret. Teratogenicitet har heller inte observerats hos vare sig råtta eller kanin. Ingen peri-postnatal studie har genomförts med buprenorfin/naloxon. Maternell peroral administrering av höga doser buprenorfin under dräktighet och laktation resulterade dock i svår nedkomst (möjligen som ett resultat av den sederande effekten av buprenorfin), hög neonatal mortalitet och en måttlig fördröjning i utvecklingen av några neurologiska funktioner ("surface righting reflex" och reaktion vid oväntade yttre stimuli) hos neonatala råttor.

Administrering av buprenorfin tillsammans med föda till råtta vid dosnivåer på 500 ppm eller mer gav en minskning av fertiliteten, som visades genom minskad befruktningstakt hos honor. En dos på 100 ppm administrerad tillsammans med föda (uppskattad exponering ungefär 2,4 gånger för buprenorfin vid en human dos på 24 mg buprenorfin/naloxon baserat på AUC, plasmanivåer av naloxon var inte detekterbara hos råtta) hade ingen negativ effekt på fertiliteten hos honor.

En karcinogenicitetsstudie med buprenorfin/naloxon utfördes på råtta med doserna 7, 30 och 120 mg/kg/dag, med uppskattade exponeringsmultipler på 3 till 75 gånger, baserat på en human daglig dos om 16 mg sublingualt, beräknad på mg/m² basis). Statistiskt signifikanta ökningarna av incidensen för godartad testikulärt interstitiellt (Leydig's) celladenom observerades i alla doseringsgrupperna.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat

Mannitol

Majsstärkelse

Povidon K 30

Vattenfri citronsyra

Natriumcitrat

Magnesiumstearat

Acesulfamkalium

Citron och lime smakämnen (innehåller smakämnen, maltodextrin, Akaciegummi)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.6 Förpackningstyp och innehåll

OPA/Al/PVC// aluminiumblistor.

Förpackningar med 7, 28, 49 eller 56 sublingual resoribletter.

Endos-blistorförpackningar 7x1, 28x1, 49x1 eller 56x1 sublingual resoribletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

G.L. Pharma GmbH
Schlossplatz 1
8502 Lannach
Österrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

2 mg/0,5 mg: 34995

4 mg/1 mg: 34996

8 mg/2 mg: 34997

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 29.06.2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

06.07.2022