

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Buprenorphine Sandoz 5 mikrog/tunti depotlaastari  
Buprenorphine Sandoz 10 mikrog/tunti depotlaastari  
Buprenorphine Sandoz 15 mikrog/tunti depotlaastari  
Buprenorphine Sandoz 20 mikrog/tunti depotlaastari

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Buprenorphine Sandoz 5 mikrog/tunti depotlaastari

Yksi 6,25 cm<sup>2</sup> depotlaastari sisältää 5 mg buprenorfiinia ja vapauttaa sitä 5 mikrogrammaa tunnissa.

Buprenorphine Sandoz 10 mikrog/tunti depotlaastari

Yksi 12,5 cm<sup>2</sup> depotlaastari sisältää 10 mg buprenorfiinia ja vapauttaa sitä 10 mikrogrammaa tunnissa.

Buprenorphine Sandoz 15 mikrog/tunti depotlaastari

Yksi 18,75 cm<sup>2</sup> depotlaastari sisältää 15 mg buprenorfiinia ja vapauttaa sitä 15 mikrogrammaa tunnissa.

Buprenorphine Sandoz 20 mikrog/tunti depotlaastari

Yksi 25 cm<sup>2</sup> depotlaastari sisältää 20 mg buprenorfiinia ja vapauttaa sitä 20 mikrogrammaa tunnissa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

## 3. LÄÄKEMUOTO

Depotlaastari.

Lääkeainetta sisältävä depotlaastari, jota peittää suurempi vaalean keltaruskea lääkeainetta sisältämätön laastari. Depotlaastari on suorakulmion muotoinen, siinä on pyöristetyt kulmat ja merkintä:

Buprenorphinum 5 µg/h,

Buprenorphinum 10 µg/h,

Buprenorphinum 15 µg/h tai

Buprenorphinum 20 µg/h

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

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

Buprenorphine Sandoz ei sovi akuutin kivun hoitoon.

Buprenorphine Sandoz on tarkoitettu aikuisille.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Buprenorphine Sandoz -laastarit kiinnitetään iholle seitsemän päivän välein.

### *Vähintään 18-vuotiaat potilaat*

Aloitusannoksena tulee käyttää pienintä Buprenorphine Sandoz -annosta (Buprenorphine Sandoz 5 mikrog/tunti depotlaastari). Potilaan aiempi opioidien käyttö (ks. kohta 4.5), ajankohtainen vointi- ja lääketieteellinen yleistila- tulee ottaa huomioon.

Buprenorphine Sandoz -annossuosituksia ei saa ylittää.

### *Titraus*

Buprenorphine Sandoz -hoidon aloitusvaiheessa lyhytvaikutteiset analgeettisät saattavat olla tarpeen (ks. kohta 4.5), kunnes Buprenorphine Sandoz -hoidon analgeettinen teho saavutetaan.

Buprenorphine Sandoz -annos voidaan tarvittaessa titrata suuremmaksi 3 päivän kuluttua, jolloin käytössä olevan annoksen maksimivaikutus on saavutettu. Tämän jälkeen annosta voidaan titrata suuremmaksi kipulääkityksen lisäämistarpeen ja potilaan analgeettisen vasteen perusteella.

Annoksen suurentamiseksi nykyinen laastari tulee vaihtaa suurempaan vahvuuteen tai laastareita tulee kiinnittää eri ihoalueille halutun annoksen saavuttamiseksi. On suositeltavaa, että iholle ei kiinnitetä useampaa kuin kahta depotlaastaria samanaikaisesti (buprenorfiinin kokonaisannos enintään 40 mikrog/tunti). Potilaita tulee seurata huolellisesti ja säännöllisesti optimaalisen annoksen ja hoidon keston arvioimiseksi.

### *Siirtyminen muista opioideista Buprenorphine Sandoziin*

Buprenorfiinidepotlaastareita voidaan käyttää vaihtoehtoisena hoitona muiden opioidien sijasta. Tällöin hoito tulee aloittaa pienimmällä saatavilla olevalla annoksella (Buprenorphine Sandoz 5 mikrog/tunti depotlaastari), ja lyhytvaikutteisten analgeettisien (ks. kohta 4.5) käyttöä tulee jatkaa titrausvaiheen aikana tarpeen mukaan.

### *Hoidon kesto*

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

### *Hoidon lopettaminen*

Laastarin irrottamisen jälkeen seerumin buprenorfiinipitoisuudet pienenevät vähitellen, joten laastarin kipua lievittävä teho säilyy jonkin aikaa. Tämä tulee ottaa huomioon, jos Buprenorphine Sandoz -hoidon jälkeen aiotaan siirtyä muihin opioideihin. Yleisesti ottaen potilaalle ei pidä antaa muita opioideja ennen kuin laastarin poistamisesta on kulunut vähintään 24 tuntia. Tällä hetkellä muiden opioidien aloitusannoksista depotlaastarihoidon lopettamisen jälkeen on vain rajallisesti tietoa (ks. kohta 4.5).

### Erityisryhmät

#### *Iäkkäät potilaat:*

Buprenorphine Sandoz -annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäillä potilailla.

#### *Munuaisten vajaatoiminta:*

Buprenorphine Sandoz -annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

#### *Maksan vajaatoiminta:*

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

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

### Pediatriset potilaat

Buprenorfiinidepotlaastarien turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

### Antotapa

Ihon läpi.

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

### *Depotlaastareiden kiinnitys iholle*

Buprenorphine Sandoz kiinnitetään ärtymättömälle, ehjälle iholle olkavarren ulkosyrjään, rintakehän yläosaan, yläselkään tai kyljen yläosaan. Sitä ei saa kiinnittää ihoalueelle, jolla on suuria arpia. Buprenorphine Sandoz depotlaastarit tulee kiinnittää ihoalueelle, jolla on suhteellisen vähän tai tuskin lainkaan ihokarvoja. Jos tällaisia ihoalueita ei ole, kiinnityskohdan ihokarvat tulee leikata saksilla. Niitä ei saa ajella.

Jos laastarin kiinnityspaikka tulee puhdistaa, tähän tulee käyttää vain puhdasta vettä. Saippuota, alkoholia, öljyä, ihovoiteita tai hankaavia aineita ei saa käyttää. Ihon tulee olla täysin kuiva ennen laastarin kiinnittämistä. Depotlaastari kiinnitetään iholle heti, kun se on otettu yksittäispakkauksestaan. Suojakalvo poistetaan, ja depotlaastari kiinnitetään iholle painamalla sitä tiukasti kämmenellä ihoa vasten noin 30 sekunnin ajan. Samalla varmistetaan, että laastari on koko pinta-alaltaan ja etenkin reunoiltaan kiinnittynyt ihoon. Jos laastarin reunat alkavat irrota ihosta, ne voidaan kiinnittää uudelleen ihoon sopivalla ihoteipillä, jotta laastari pysyy paikallaan 7 päivän ajan.

Kylpeminen, uiminen tai suihkussa käynti eivät vaikuta laastariin. Jos depotlaastari irtoaa, sen tilalle tulee laittaa uusi ja pitää sitä 7 päivän ajan.

Uutta laastaria ei saa kiinnittää samalle ihoalueelle ennen kuin edellisen laastarin käytöstä on kulunut 3–4 viikkoa (ks. kohta 5.2).

Potilaita tulee kehottaa välttämään laastarin kiinnityskohdan altistamista ulkoisille lämmönlähteille (ks. kohta 4.4).

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Opioidiriippuvaiset potilaat tai huumevieroituksen hoito.
- Tilanteet, joissa hengityskeskus ja hengitystoiminta ovat vaikeasti lamaantuneet tai saattavat lamaantua vaikeasti.
- Potilaat, jotka käyttävät MAO-estäjiä tai ovat käyttäneet niitä edeltävien kahden viikon aikana (ks. kohta 4.5).
- Myasthenia gravis –potilaat.
- Potilaat, joilla on delirium tremens.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset**

Buprenorfiinidepotlaastarien käytössä on noudatettava erityistä varovaisuutta, jos potilaalla on akuutti alkoholimyrkytys, pään vamma, sokki, tuntemattomasta syystä johtuva tajunnan tilan aleneminen, kallonsisäinen leesio, kohonnut aivopaine tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

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

Buprenorfiinin käyttöön on liittynyt merkittävää hengityslamaa etenkin, kun sitä on annettu laskimoon. Useat yliannostustapaukset ovat johtaneet kuolemaan, kun huumeriippuvaiset henkilöt ovat ottaneet buprenorfiinia väärinkäyttötarkoituksessa laskimoon, yleensä samanaikaisesti bentsodiatsepiinien kanssa.

Myös etanolin, bentsodiatsepiinien ja buprenorfiinin yhteiskäytöstä johtuvia kuolemaan johtaneita yliannostustapauksia on ilmoitettu (ks. kohta 4.5).

Sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja niiden kaltaisten lääkkeiden samanaikaiseen käyttöön liittyvä riski:

Buprenorphine Sandoz -valmisteen ja sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja niiden kaltaisten lääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa aiheuttaa sedaatiota, hengityslamaa, koomaa ja kuoleman. Näiden riskien vuoksi sedatiivisia lääkkeitä voidaan määrätä samanaikaisesti vain sellaisille potilaille, joille muut hoitovaihtoehdot eivät sovi. Jos potilaalle päätetään määrätä Buprenorphine Sandoz -valmistetta samanaikaisesti sedatiivisten lääkkeiden kanssa, on määrättävä pienin tehoava annos ja hoidon on oltava mahdollisimman lyhykestoinen.

Potilasta on seurattava tarkkaan hengityslaman ja sedaation merkkien ja oireiden varalta.

On erittäin suositeltavaa neuvoa potilasta ja hänen läheisiään tarkkailemaan näitä oireita (ks. kohta 4.5).

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

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

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

Kuten kaikki opioidit, buprenorfiini voi aiheuttaa pitkäaikaiskäytössä fyysistä riippuvuutta. Jos vieroitusoireita esiintyy, ne ovat yleensä lieviä, alkavat 2 päivän kuluttua ja kestävät enintään 2 viikkoa. Vieroitusoireita ovat agitaatio, ahdistuneisuus, hermostuneisuus, unettomuus, hyperkinesia, vapina ja ruuansulatuskanavan oireet.

Buprenorfiinidepotlaastarien annossuosituksia ei saa ylittää.

Kuume / ulkoiset lämmönlähteet

Potilaita tulee kehottaa välttämään laastarin kiinnityskohdan altistamista ulkoisille lämmönlähteille (esim. lämpötyyny, sähköhuovat, lämpölamput, sauna, kuumat kylvyt, lämmitetyt vesisängyt, tms.), sillä tämä saattaa lisätä buprenorfiinin imeytymistä elimistöön. Kuumeisia potilaita hoidettaessa on muistettava, että myös kuume saattaa lisätä buprenorfiinin imeytymistä, mikä voi suurentaa plasman buprenorfiinipitoisuuksia ja siten myös opioidien haittavaikutusten riskiä.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

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

Muiden lääkeaineiden vaikutus buprenorfiinin farmakokinetiikkaan

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

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

Buprenorfiinin ja CYP3A4-indusorien välisiä yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Buprenorfiinidepotlaastarien ja entsyymiindusorien (kuten fenobarbitaalin, karbamatsepiinin, fenytoiinin ja rifampisiinin) samanaikainen käyttö saattaa johtaa puhdistuman suurenemiseen ja siten tehon heikkenemiseen. Jotkin yleisanestesia-aineet (esim. halotaani) ja muut lääkevalmisteet saattavat heikentää maksan verenkiertoa, mikä saattaa vähentää buprenorfiinin eliminoitumista maksan kautta.

#### Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Buprenorfiinidepotlaastarien käytössä tulee noudattaa varovaisuutta, jos potilas käyttää myös seuraavia aineita:

- Sedatiiviset lääkkeet kuten bentsodiatsepiinit ja vastaavanlaiset lääkkeet: Additiivisen keskushermostoa lamaavan vaikutuksen vuoksi opioideja sisältävien valmisteiden samanaikainen käyttö sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja niiden kaltaisten lääkkeiden kanssa lisää sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman riskiä. Annostusta ja samanaikaisen hoidon kestoa on rajoitettava (ks. kohta 4.4).
- Muut keskushermoston toimintaa lamaavat aineet: muut opioidijohdokset (esim. morfiinia, dekstropropoksifeeniä, kodeiinia, dekstrometorfaania tai noskapiinia sisältävät kipu- ja yskänlääkkeet). Tietty masennuslääkkeet, sedatiiviset H1-reseptorin antagonistit, alkoholi, anksiolyytit, neuroleptit, klonidiini ja sen sukuiset aineet. Nämä yhdistelmät voimistavat buprenorfiinin keskushermoston toimintaa lamaavaa vaikutusta.

Buprenorfiinin on kuvattu toimivan puhtaana myyreseptorien agonistina, kun sitä käytetään tyypillisinä analgeettisina annoksina. Buprenorfiinia sisältävien depotlaastareiden kliinisissä tutkimuksissa puhtaita myyopioidiagonisteja saaneet tutkimushenkilöt (enintään 90 mg morfiinia suun kautta tai tätä vastaava lääkemäärä vuorokaudessa) siirtyivät buprenorfiini depotlaastari -hoitoon. Tutkimuksissa ei ilmoitettu vieroitusoireita eikä opioidivieroituksen oireita tutkimushenkilöiden siirtyessä aiemmin käyttämästään opioidista buprenorfiini depotlaastari -hoitoon (ks. kohta 4.4).

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Buprenorfiinidepotlaastarien käytöstä raskauden aikana ei ole tietoa. Eläintutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Buprenorfiinin käyttö suurina annoksina raskauden loppuvaiheessa saattaa aiheuttaa vastasyntyneelle hengityslamaa, vaikka käyttö olisi ollut lyhytaikaista. Buprenorfiinin pitkäaikainen käyttö raskauden aikana saattaa aiheuttaa vastasyntyneelle opioidien vieroitusoireita.

Siksi Buprenorphine Sandoz depotlaastaria ei tule käyttää raskauden aikana, eikä hedelmällisessä iässä olevien naisten tule käyttää Buprenorphine Sandoz depotlaastaria ilman tehokasta ehkäisyä

### Imetys

Buprenorfiini erittyy ihmisen rintamaitoon. Rotilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että buprenorfiini saattaa estää maidonerityksen. Eläintutkimuksista saadut farmakodynamiikan/toksikologian tiedot ovat osoittaneet, että buprenorfiini erittyy maitoon (ks. kohta 5.3). Näin ollen Buprenorphine Sandozin käyttöä tulee välttää imetyksen aikana.

### Hedelmällisyys

Buprenorfiinin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoa. Hedelmällisyyttä ja varhaisvaiheen alkionkehitystä koskevassa tutkimuksessa ei havaittu lisääntymisparametreihin kohdistuvia vaikutuksia uros- eikä naarasrotilla (ks. kohta 5.3).

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Buprenorfiinidepotlaastarit vaikuttavat voimakkaasti ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Vaikka valmistetta käytettäisiin ohjeiden mukaisesti, buprenorfiinidepotlaastarit voivat vaikuttaa potilaan reaktiokykyyn siinä määrin, että se heikentää hänen kykyään toimia turvallisesti liikenteessä ja käyttää koneita. Tämä pätee etenkin hoidon alussa ja yhdessä muiden sentraalisesti vaikuttavien aineiden

kanssa (esim. alkoholi, rauhoittavat lääkkeet, sedatiivit ja unilääkkeet). Lääkäri antaa suosituksen potilaskohtaisesti. Yleisluontoinen rajoitus ei ole tarpeen, jos potilaan annos on vakaa.

Jos lääke aiheuttaa potilaalle haittavaikutuksia (esim. huimausta, uneliaisuutta, näön hämärtymistä) hoidon alussa tai annosta suurennettaessa, hän ei saa ajaa eikä käyttää koneita ennen kuin laastarin poistamisesta on kulunut vähintään 24 tuntia.

#### 4.8 Haittavaikutukset

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

Seuraavia haittavaikutuksia on esiintynyt:

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 ( $< 1/10\ 000$ )

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

MedDRA-elinjärjestelmä-luokka	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 ( $< 1/10\ 000$ )	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
<b>Immuunijärjestelmä</b>			yliherkkyys	anafylaktinen reaktio		anafylaktoidinen reaktio
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>		ruokahaluttomuus		nestehukka		
<b>Psyykkiset häiriöt</b>		sekavuus, masentuneisuus, unettomuus, hermostuneisuus, ahdistuneisuudet	Mielialan horjuvuus, unihäiriöt, levottomuus, agitaatio, euforinen mieli-ala, hallusinaatiot, sukupuoli-vietin heikkeneminen, painajaiset, aggressiivisuus	psykoottinen häiriö	lääkeriippuvuus, mielialan vaihtelut	depersonalisaatio
<b>Hermosto</b>	päänsärky, huimaus, uneliaisuus	vapina	sedaatio, makujen muuttuminen, dysartria, hypestasia, muistin heikkeneminen, migreeni, pyörtyminen, epänormaali koordinaatio,	tasapainohäiriöt, puheen häiriöt	Tahattomat lihassupistukset	kouristuskohtaukset

			keskittymis- vaikeudet, parestesiat			
<b>Silmät</b>			kuivat silmät, näön hämärtymine n	näköhäiriöt, silmäluomien turvotus, mioosi		
<b>Kuulo ja tasapaino</b>			tinnitus, kiertohuimau s		korvakipu	
<b>Sydän</b>			sydämen tykytys, takykardia	angina pectoris		
<b>Verisuonisto</b>			hypotensio, verenkierto- kollapsi, hypertensio, kasvojen punoitus	vasodilataati o, ortostaattinen hypotensio		
<b>Hengityselim et, rintakehä ja välirikarsina</b>		hengenahdist us	yskä, hengityksen vinkuminen, hikka	hengityslama , hengitysvaja us, astman paheneminen , hyperventilaa tio, riniitti		
<b>Ruoansulatus -elimistö</b>	ummetu s, pahoin- vointi, oksentel u	vatsakipu, ripuli, dyspepsia, suun kuivuminen	ilmavaivat	dysfagia, ileus		divertikuliitti
<b>Maksa ja sappi</b>						sappikivikohtaus
<b>Iho ja ihon- alainen kudos</b>	kutina, punoitus	Ihottuma, hikoilu, eksanteema	ihon kuivuminen, urtikaria, kosketusihott uma	kasvojen turvotus	Märkarakkul at, vesikkelit	
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>		lihasheikkous	lihaskipu, lihasspasmit			
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>			virtsainkontine nssi, virtsaumpi, virtsanulun viipyminen			
<b>Sukupuolieli met ja rinnat</b>				erektiohäiriö, sukupuolitoi min-tojen häiriöt		
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	kiinnitys -kohdan reaktiot, mm. punoitus , turvotus, kutina, ihottuma	väsytys, asteniatilat, prefeerinen ödeema	Uupumus, kuume, jäykkyyys, ödeema, vieroitusoiree t, kiinnityskohd an dermatiitti*, rintakipu	influenssan kaltaiset oireet		vastasyntyneen lääkevieroitusoirey htymä
<b>Tutkimukset</b>			ALAT-			

			arvojen suureneminen, painon lasku			
<b>Vammat, myrkytykset ja toimenpidekomplikaatiot</b>			tapaturmaiset vammat, kaatumiset			

\* Joissakin tapauksissa esiintyi viivästyneitä paikallisia allergisia reaktioita, joihin liittyi voimakkaita tulehduksen merkkejä. Näissä tapauksissa Buprenorphine Sandoz -hoito tulee lopettaa.

Buprenorfiinin käytön yhteydessä fyysisen riippuvuuden riski on pieni. Vieroitusoireiden kehittyminen buprenorfiinidepotlaastarien käytön lopettamisen jälkeen on epätodennäköistä. Tämä saattaa johtua siitä, että buprenorfiini irtoaa hyvin hitaasti opioidireseptoreista ja plasman buprenorfiinipitoisuudet alenevat vähitellen (yleensä 30 tunnin kuluessa viimeisen laastarin irrottamisesta). Buprenorfiinidepotlaastarien pitkäaikaisen käytön jälkeen opioidivieroituksen kaltaisten vieroitusoireiden mahdollisuutta ei kuitenkaan voida täysin sulkea pois. Tällaisia oireita ovat agitaatio, ahdistuneisuus, hermostuneisuus, unettomuus, hyperkinesia, vapina ja ruuansulatuskanavan oireet.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

### Oireet

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

### Hoito

Irrota mahdolliset laastarit potilaan iholta. Varmista ilmatiet, järjestä ventilaatiotukea tai kytke potilas hengityskoneeseen tarpeen mukaan ja huolehdi ruumiinlämmön ja nestetasapainon asianmukaisesta ylläpitämisestä. Happea, i.v. nestehoitoa, vasopressoreita ja muita tukihaittoja tulee käyttää tarpeen mukaan.

Buprenorfiinin vaikutukset voidaan kumota spesifisellä opioidiantagonistilla kuten naloksonilla, vaikka naloksoni saattaakin kumota buprenorfiinin vaikutuksia vähemmän tehokkaasti kuin muut myyopioidiantagonistit. Jatkuva laskimoon annettava naloksonihoito aloitetaan tavanomaisilla annoksilla, mutta suuria annoksia saatetaan tarvita.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

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



### Vaikutusmekanismi

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

### Kliininen teho ja turvallisuus

Valmisteen teho on osoitettu seitsemässä faasi III -tutkimuksessa. Tutkimusten kesto on ollut 12 viikkoa tai vähemmän, ja ne on tehty potilailla, joilla on ollut erilaisia ei-maligneja kiputiloja. Mukana oli potilaita, joilla oli keskivaikeita ja vaikeita nivelrikko- ja selkäkipuja. Buprenorfiini depotlaastari -hoidolla saatiin kliinisesti merkittävä kivunlievitys (n. 3 pistettä BS-11-mittarilla) ja merkitsevästi tehokkaampi kivunlievitys kuin plasebolla.

Ei-malignista kivusta kärsivillä potilailla on tehty myös pitkäaikainen avoin jatkotutkimus (n = 384). Pitkäaikaisessa hoidossa 63 % potilaista pysyi lääkityksessä 6 kk, 39 % potilaista pysyi lääkityksessä 12 kk, 13 % pysyi lääkityksessä 18 kk, ja 6 % pysyi lääkityksessä 21 kk. Tila vakiintui noin 17 % potilaista vahvuudella 5 mikrog/tunti, 35 % potilaista vahvuudella 10 mikrog/tunti ja 48 % potilaista vahvuudella 20 mikrog/tunti.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Kustakin depotlaastarista vapautuu buprenorfiinia tasaiseen tahtiin enintään seitsemän päivän ajan. Vakaan tilan pitoisuudet saavutetaan ensimmäisen laastarin käytön aikana. Kun Buprenorphine Sandoz -laastari irrotetaan, elimistön buprenorfiinipitoisuudet pienenevät noin 50 % 12 tunnissa (vaihteluväli 10–24 h).

### Imeytyminen

Iholle kiinnitetystä Buprenorphine Sandoz -laastarista diffundoituu buprenorfiinia ihon läpi. Kliinisissä farmakologisissa tutkimuksissa mediaaniaika, jossa buprenorfiini 10 mikrog/tunti depotlaastarista vapautui elimistöön havaittavia pitoisuuksia buprenorfiinia (25 pikog/ml), oli noin 17 tuntia. Depotlaastareihin 7 päivän käytön jälkeen jääneiden buprenorfiinijäänteiden analyysi osoitti, että laastarista imeytyy noin 15 % alkuperäisestä annoksesta. Hyötyosuustutkimus, jossa laastareita verrattiin buprenorfiinin antoon laskimoon, osoitti, että elimistöön imeytyy systeemisesti tämä määrä buprenorfiinia. Buprenorfiinipitoisuudet pysyvät melko tasaisina laastarin 7 päivää kestävästä käytön ajan.

### Kiinnityskohta:

Terveillä vapaaehtoisilla tehty tutkimus osoitti, että Buprenorphine Sandoz -laastarista vapautuvan buprenorfiinin farmakokineettinen profiili on samanlainen riippumatta siitä, kiinnitetäänkö laastari olkavarren ulkosyrjään, rintakehän yläosaan, yläselkään vai kyljen yläosaan (keskiaksillaariviivaan 5. kylkiluuväliin). Imeytyminen vaihtelee jossakin määrin kiinnityskohdasta riippuen. Kun laastari kiinnitetään yläselkään, altistus on suurimmillaan noin 26 % suurempi kuin siinä tapauksessa, että laastari kiinnitetään kyljen yläosaan.

Kun terveiden vapaaehtoisten iholle kiinnitettiin tutkimuksessa buprenorfiinilaastareita toistuvasti samaan kohtaan, altistus lähes kaksinkertaistui, kun kiinnityskohta jätettiin lepäämään 14 päiväksi. Näin ollen kiinnityskohtien vaihtelevuus on aiheellista, eikä samalle ihoalueelle saa kiinnittää uutta depotlaastaria ennen kuin vasta 3–4 viikon kuluttua edellisestä.

Terveillä vapaaehtoisilla lämpötyynyn asettaminen suoraan depotlaastarin päälle suurensi veren buprenorfiinipitoisuuksia tilapäisesti 26–55 %. Pitoisuudet palautuivat normaaleiksi 5 tunnin kuluessa lämmönlähteen poistamisesta. Näin ollen on suositeltavaa, että depotlaastarin kohdalle ei aseteta suoraa ulkoista lämmönlähdettä kuten kuumavesipulloa, lämpötyynyä tai sähköhuopaa (ks. kohta 4.4). Kun buprenorfiinilaastarin kiinnityskohdalle asetettiin lämpötyyny heti laastarin poistamisen jälkeen, ihoon jääneen lääkkeen imeytyminen ei muuttunut.

### Jakautuminen

On näyttöä siitä, että aineella on enterohepaattista kiertoa.

Rotilla (joista osa oli tiineitä) tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että buprenorfiini läpäisee veri-aivoesteen ja istukan. Aivojen buprenorfiinipitoisuudet olivat parenteraalisen annon jälkeen 2–3 kertaa suuremmat kuin peroraalisen annon jälkeen (buprenorfiinia esiintyi aivoissa vain muuttumattomassa muodossa.) Lihakseen tai suun kautta annettu buprenorfiini kumuloituu nähtävästi sikiön ruoansulatuskanavan lumeniin. Tämä johtuu oletettavasti sen eliminoitumisesta sapen kautta, sillä enterohepaattinen kierto ei ole vielä täysin kehittynyt.

Buprenorfiini sitoutuu plasman proteiineihin noin 96-prosenttisesti.

Laskimoon annetulla buprenorfiinilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että lääkkeen jakautumistilavuus on suuri. Tämä viittaa siihen, että buprenorfiini jakautuu laajalti elimistöön. Tutkimuksessa, jossa terveille vapaaehtoisille annettiin buprenorfiinia laskimoon, vakaan tilan jakautumistilavuus oli 430 l. Tämä viittaa siihen, että vaikuttavan aineen jakautumistilavuus on suuri ja se on hyvin lipofiilinen. Laskimoon annettu buprenorfiini ja sen metaboliitit erittyvät sappeen ja jakautuvat muutamassa minuutissa likvoriin. Likvorin buprenorfiinipitoisuudet ovat nähtävästi noin 15–25 % lääkkeen pitoisuuksista plasmassa samalla hetkellä.

#### Biotransformaatio ja eliminaatio

Buprenorfiinidepotlaastarista vapautuvan buprenorfiinin metaboloituminen ihossa on hyvin vähäistä. Ihon läpi annettu buprenorfiini eliminoituu maksametabolian kautta ja erittyy sitten sappeen. Vesiliukoiset metaboliitit eliminoituvat munuaisteitse. CYP3A4- ja UGT1A1/1A3-entsyymien kautta tapahtuva maksametabolia johtaa kahden ensisijaisen metaboliitin, norbuprenorfiinin ja buprenorfiini-3-O-glukuronidin muodostukseen tässä järjestyksessä. Norbuprenorfiini glukuronoiduu ennen eliminoitumistaan. Buprenorfiini eliminoituu myös ulosteen kautta. Leikkauspotilaille tehdyssä tutkimuksessa buprenorfiinin kokonaiseliminaation todettiin olevan noin 55 l/tunti.

Norbuprenorfiini on buprenorfiinin ainoa tunnettu aktiivinen metaboliitti.

#### Buprenorfiinin vaikutus muiden lääkeaineiden farmakokinetiikkaan

Ihmisen maksan mikrosomeilla ja maksasoluilla tehtyjen *in vitro* tutkimusten perusteella buprenorfiini ei estä CYP1A2-, CYP2A6- eikä CYP3A4-välitteistä metaboliaa, kun sitä käytetään Buprenorphine Sandoz 20 mikrog/tunti depotlaastarin käytön yhteydessä saavutettavina pitoisuuksina. Lääkkeen vaikutusta CYP2C8-, CYP2C9- ja CYP2C19-välitteiseen metaboliaan ei ole tutkittu.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

#### Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

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

#### Geenitoksisuus

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

#### Karsinogeenisuus

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

#### Systeeminen toksisuus ja dermaalinen toksisuus

Kerta-annostutkimuksissa ja toistuvaisannostutkimuksissa rotilla, kaneilla, marsuilla, koirilla ja kääpiösiioilla buprenorfiinilaastari aiheutti vain vähän, jos lainkaan systeemisiä haittatapahtumia. Kaikilla tutkituilla eläinlajeilla havaittiin sen sijaan ihoärsytystä. Saatavilla olevat toksikologiset tiedot eivät viitanneet siihen, että depotlaastarien lisäaineilla olisi herkistävää potentiaalia.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Suojakalvo (poistetaan ennen laastarin kiinnittämistä):

Silikonoitu PET-kalvo.

Liimamatriksi (sisältää buprenorfiinia):

Levuliinihappo

Oleyylioleaatti

Povidoni K90

Akryylihappo-butyyliakrylaatti-(2-etyyliheksyyli)akrylaatti-vinyylisetaattikopolymeeri (5:15:75:5)

Eri liimamatrikseja erottava kalvo:

PET-kalvo

Liimamatriksi (ei sisällä buprenorfiinia):

Akrylaattiliima

Taustakalvo (painettu merkintä)

Polyuretaanikalvo, painomuste.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Jokainen depotlaastari on yksittäispakattu lapsiturvalliseen PET/Alu/PE pussiin.

Pahvipakkaukset, joissa 1, 2, 3, 4, 5, 8, 10, 12 tai 20 depotlaastaria.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle <ja muut käsittelyohjeet>**

Käytetyt laastarit on taitettava kaksinkerroin liimapinta sisäänpäin.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 Kööpenhamina S

Tanska

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

5 mikrog/tunti: 32085  
10 mikrog/tunti: 32086  
15 mikrog/tunti: 32087  
20 mikrog/tunti: 32088

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

15.04.2016

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

01.04.2019