

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Buprenorphine Sandoz 30 mikrog/tunti depotlaastari

Buprenorphine Sandoz 40 mikrog/tunti depotlaastari

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Buprenorphine Sandoz 30 mikrog/tunti depotlaastari:

Yksi 37,5 cm² depotlaastari sisältää 30 mg buprenorfiinia ja vapauttaa sitä 30 mikrog tunnissa.

Buprenorphine Sandoz 40 mikrog/tunti depotlaastari:

Yksi 50 cm² depotlaastari sisältää 40 mg buprenorfiinia ja vapauttaa sitä 40 mikrog 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 30 µg/h”

”Buprenorphinum 40 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 -depotlaastari kiinnitetään iholle 7 vuorokauden välein.

Vähintään 18-vuotiaat potilaat

Aloitusannoksena on käytettävä pienintä buprenorfiiniannosta (5 mikrog/tunti depotlaastari). Potilaan aiempi opioidien käyttö (ks. kohta 4.5), ajankohtainen yleistila ja lääketieteellinen nykytila on otettava huomioon.

Buprenorphine Sandoz -annossuosituksia ei saa ylittää.

Titraus

Buprenorfiinidepotlaastarihoidon aloitusvaiheessa lyhytvaikutteiset analgeettisat saattavat olla tarpeen (ks. kohta 4.5), kunnes buprenorfiinidepotlaastarien analgeettinen teho saavutetaan.

Titrausvaiheen aikana annosta voidaan muuttaa 3 vuorokauden (72 tunnin) välein. Tämän jälkeen on noudatettava 7 vuorokauden annosteluväliä. Tämän jälkeen annosta voidaan titrata suuremmaksi kipulääkityksen lisäämistarpeen ja potilaan analgeettisen vasteen perusteella.

Annoksen suurentamiseksi käytössä oleva depotlaastari on vaihdettava suurempivahvuiseen tai laastareita on kiinnitettävä eri ihoalueille halutun annoksen saavuttamiseksi. On suositeltavaa, että iholle ei kiinnitetä useampaa kuin kahta depotlaastaria samanaikaisesti (buprenorfiinin kokonaisannos enintään 40 mikrog/tunti). Potilaita on seurattava huolellisesti ja säännöllisesti optimaalisen annoksen ja hoidon keston arvioimiseksi.

Siirtyminen muusta opioidihoidosta

Buprenorfiinidepotlaastareita voidaan käyttää hoitovaihtoehtona muiden opioidien sijasta. Tällöin hoito on aloitettava pienimmällä saatavilla olevalla annoksella (5 mikrog/tunti depotlaastari), ja lyhytvaikutteisten analgeettisten (ks. kohta 4.5) käyttöä on jatkettava titrausvaiheen aikana tarpeen mukaan.

Hoidon kesto

Buprenorphine Sandoz -hoitoa ei pidä milloinkaan 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

Depotlaastarin irrottamisen jälkeen seerumin buprenorfiinipitoisuudet pienenevät vähitellen, joten laastarin kipua lievittävä teho säilyy jonkin aikaa. Tämä on otettava huomioon, jos Buprenorphine Sandoz -hoidon jälkeen aiotaan siirtyä muihin opioideihin. Yleisesti ottaen potilaalle ei pidä antaa muita opioideja ennen kuin depotlaastarin 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

Buprenorfiinidepotlaastarien annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäillä potilailla.

Munuaisten vajaatoiminta

Buprenorfiinidepotlaastarien annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta.

Maksan vajaatoiminta

Buprenorfiini metaboloituu maksassa. Sen vaikutuksen voimakkuus ja kesto saattavat muuttua, jos potilaan maksatoiminta on heikentynyt. Näin ollen kyseisiä potilaita on seurattava tarkoin buprenorfiinidepotlaastarihoidon aikana.

Buprenorphine Sandoz -annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta.

Jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta, buprenorfiini voi kumuloitua elimistöön Buprenorphine Sandoz -hoidon aikana. Kyseisille potilaille on harkittava muita hoitovaihtoehtoja ja buprenorfiinidepotlaastareita on käytettävä varoen tai vältettävä täysin.

CYP3A4:n estäjiä käyttävät potilaat

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

Pediatriset potilaat

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

Antotapa

Ihon läpi.

Hoidon tavoitteet ja lopettaminen

Ennen Buprenorphine Sandoz -hoidon aloittamista on sovittava yhdessä potilaan kanssa kivunhoitosuosituksen mukaisesta hoitostrategiasta, mukaan lukien hoidon kesto, hoitotavoitteet ja hoidon lopettamissuunnitelma. Hoidon aikana lääkärin ja potilaan on oltava säännöllisesti yhteydessä, jotta voidaan arvioida hoidon jatkamisen tarve, harkita hoidon lopettamista ja tarvittaessa muuttaa annostusta. Kun Buprenorphine Sandoz -hoito ei enää ole tarpeen, annoksen pienentäminen vähitellen voi olla aiheellista vieroitusoireiden välttämiseksi. Jos kipulääkitys ei tehoa toivotulla tavalla, on otettava huomioon hyperalgesian, toleranssin ja taustalla olevan sairauden etenemisen mahdollisuus (ks. kohta 4.4).

Hoidon kesto

Buprenorphine Sandoz -valmistetta ei pidä käyttää pidempään kuin on tarpeen.

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

Depotlaastarin kiinnitys iholle

Seuraavia käyttöohjeita on noudatettava buprenorfiinin tuottaman tehokkaan kivunlievityksen varmistamiseksi ja ihoreaktioiden (ks. kohta 4.4) mahdollisuuden minimoimiseksi.

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

Jos laastarin kiinnityspaikka on puhdistettava, tähän on käytettävä vain puhdasta vettä. Saippuota, alkoholia, öljyjä, voiteita tai hankaavia aineita ei saa käyttää. Ihon on oltava täysin kuiva ennen depotlaastarin kiinnittämistä. Depotlaastari kiinnitetään iholle heti, kun se on otettu sinetöidystä yksittäispakkauksesta. Suojakalvo poistetaan, ja depotlaastari kiinnitetään iholle painamalla sitä tiukasti kämmenellä ihoa vasten noin 30 sekunnin ajan. Samalla varmistetaan, että laastari on koko pinta-alaltaan ja etenkin reunoiltaan kiinnittynyt ihoon. Jos depotlaastarin reunat alkavat irrota ihosta, ne voidaan kiinnittää uudelleen ihoon sopivalla ihoteipillä, jotta laastari pysyy paikallaan 7 vuorokauden ajan. Laastaria käytetään yhtäjaksoisesti 7 vuorokauden ajan.

Kylpeminen, uiminen tai suihkussa käynti eivät vaikuta depotlaastariin. Jos depotlaastari irtoaa, sen tilalle on kiinnitettävä uusi ja pitää sitä 7 vuorokauden ajan.

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

Potilaita on kehotettava välttämään laastarin kiinnityskohdan altistamista ulkoisille lämmönlähteille (ks. kohta 4.4).

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Opioidiriippuvuus tai huumevieroituksen hoito
- Tilat, joissa hengityskeskus ja hengitystoiminta ovat vaikeasti lamaantuneet tai saattavat lamaantua vaikeasti
- MAO:n estäjien käyttö parhaillaan tai edeltävien kahden viikon aikana (ks. kohta 4.5)
- Myasthenia gravis
- Delirium tremens

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Buprenorfiinidepotlaastareita on käytettävä erityisen varovasti, jos potilasta koskee jokin seuraavista:

- hengityslama
- keskushermoston toimintaa lamaavien aineiden samanaikainen anto (ks. jäljempänä sekä kohta 4.5)
- serotonergisten aineiden käyttö (ks. jäljempänä ja kohta 4.5)
- psyykinen riippuvuus (addiktio), väärinkäyttöprofiili ja anamneesissa alkoholin ja/tai muiden päihteiden väärinkäyttö (ks. jäljempänä)
- uniapnea
- akuutti alkoholimyrkytys
- pään vamma, kallonsisäinen leesio, kohonnut aivopaine, sokki, tuntemattomasta syystä johtuva tajunnan tason aleneminen
- vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2)
- ummetus.

Unenaikaiset hengityshäiriöt

Opioidit voivat aiheuttaa unenaikaisia hengityshäiriöitä, mukaan lukien sentraalista uniapneaa ja unenaikaista hypoksemiaa. Opioidien käyttö suurentaa sentraalisen uniapnean riskiä annosriippuvaisesti. Jos potilaalla on sentraalista uniapneaa, opioidien kokonaisannoksen pienentämistä on harkittava.

Hengityslama

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). Varovaisuutta on noudatettava, jos Buprenorphine Sandoz -valmistetta määrätään potilaille, joilla tiedetään tai epäillään olevan anamneesissa huumeiden tai alkoholin väärinkäyttöä tai vakava psyykinen sairaus.

Buprenorfiini on osittainen myyopioidiagonisti, joka toimii puhtaana agonistina analgesian osalta ja osittaisena agonistina hengitystoimintaa lamaavien ominaisuuksien osalta (ks. kohta 5.1).

Sedatiivisten lääkevalmisteiden kuten bentsodiatsepiinien tai niiden kaltaisten lääkevalmisteiden samanaikaiseen käyttöön liittyvät riskit

Buprenorfiinin käyttö samanaikaisesti sedatiivisten lääkevalmisteiden kuten bentsodiatsepiinien tai niiden kaltaisten lääkevalmisteiden kanssa voi johtaa sedaatioon, hengityslamaan, koomaan ja kuolemaan. Näiden riskien vuoksi valmistetta saa määrätä samanaikaisesti sedatiivisten lääkevalmisteiden kanssa vain, jos muut hoitovaihtoehdot eivät ole kyseiselle potilaalle mahdollisia. Jos buprenorfiinia päätetään määrätä samanaikaisesti sedatiivisten lääkevalmisteiden kanssa, on käytettävä pienintä tehokasta annosta ja hoidon keston on oltava mahdollisimman lyhyt.

Potilaita on seurattava tarkasti hengityslaman ja sedaation oireiden ja löydösten varalta. Onkin erittäin suositeltavaa informoida potilaita ja heidän hoitajiaan näiden oireiden mahdollisuudesta (ks. kohta 4.5).

Serotoniinioireyhtymä

Buprenorfiinin ja muiden serotonergisten lääkeaineiden, kuten selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI-lääkkeiden), serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjien (SNRI-lääkkeiden) tai trisyklisten masennuslääkkeiden, samanaikainen käyttö voi johtaa serotoniinioireyhtymään, joka voi olla henkeä uhkaava tila (ks. kohta 4.5).

Jos samanaikainen hoito muulla serotonergisella aineella on kliinisesti aiheellista, potilasta on seurattava huolellisesti erityisesti hoidon aloituksen ja annoksen suurentamisen yhteydessä.

Serotoniinioreyhtymän oireita voivat olla mm. psyykkisen tilan muutokset, autonomisen hermoston epävakaas, neuromuskulaariset poikkeavuudet ja/tai ruoansulatuskanavan oireet.

Jos potilaalla epäillään serotoniinioreyhtymää, on syytä harkita annoksen pienentämistä tai hoidon lopettamista oireiden vaikeusasteesta riippuen.

Pitkäaikaishoidon vaikutukset ja toleranssi

Kaikille potilaille voi kehittyä toleranssi analgeettisille vaikutuksille, hyperalgesia, fyysinen riippuvuus ja psyykinen riippuvuus opioidien toistuvassa käytössä, kun taas osittainen toleranssi voi kehittyä joillekin haittavaikutuksille, kuten opioidien aiheuttamalle ummetukselle. Etenkin kroonisen ei-syöpäperäisen kivun hoidossa on raportoitu, että jatkuva opioidihoito ei välttämättä lievitä kivun voimakkuutta merkittävästi pitkällä aikavälillä. Reseptin uusimisen yhteydessä on suositeltavaa arvioida uudelleen säännöllisesti, onko buprenorfiinidepotlaastarien käytön jatkaminen asianmukaista. Jos jatkamisesta ei katsota olevan hyötyä, annosta on pienennettävä vähitellen vieroitusoireiden välttämiseksi.

Opioidien käyttöhäiriö (väärinkäyttö ja riippuvuus)

Buprenorfiinidepotlaastarien toistuva käyttö voi johtaa opioidien käyttöhäiriöön. Suurten annosten käyttö ja opioidihoidon pitkä kesto voivat suurentaa opioidien käyttöhäiriön kehittymisen riskiä. Buprenorfiinidepotlaastarien väärinkäyttö tai tahallinen virheellinen käyttö voi johtaa yliannostukseen ja/tai kuolemaan. Opioidien käyttöhäiriön riski on suurentunut, jos potilaalla on anamneesissa tai sukuanamneesissa (vanhemmillä tai sisaruksilla) päihteiden käyttöhäiriö (mukaan lukien alkoholin käyttöhäiriö), potilas tupakoi tai potilaalla on anamneesissa jokin muu mielenterveyden häiriö (esim. masennustila, ahdistuneisuus tai persoonallisuushäiriö).

Ennen Buprenorphine Sandoz -hoidon aloittamista ja hoidon aikana on sovittava yhdessä potilaan kanssa hoidosta, hoidon tavoitteista ja lopettamisesta (ks. kohta 4.2). Ennen hoitoa ja hoidon aikana potilaalle on myös kerrottava opioidien käyttöhäiriön riskeistä ja merkeistä. Potilasta on neuvottava ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos näitä merkkejä ilmenee.

Opioideja käyttäviä potilaita on seurattava opioidien käyttöhäiriön merkkien, kuten huumehakuksen käyttäytymisen (esim. liian varhaiset reseptinuusimispyyntöt) varalta, etenkin, jos potilaan riski on suurentunut. Seuranta sisältää samanaikaisesti käytettävien opioidien ja psykoaktiivisten lääkevalmisteiden (kuten bentsodiatsepiinien) arvioinnin. Jos potilaalla on opioidien käyttöhäiriön oireita tai löydöksiä, on harkittava addiktioihin perehtyneen erikoislääkärin konsultointia. Jos opioidihoito on lopetettava, ks. kohta 4.4, Pitkäaikaishoidon vaikutukset ja toleranssi.

Buprenorfiinilla on todettu olevan rajallista euforisoivaa vaikutusta ihmisellä. Tämä voi johtaa jonkinasteiseen valmisteen väärinkäyttöön.

Vieroitusoireet

Hoidon äkillisen lopettamisen jälkeen voi esiintyä vieroitusoireita. Jos vieroitusoireita esiintyy, ne ovat yleensä lieviä, alkavat 2 päivän kuluttua ja kestävät enintään 2 viikkoa. Vieroitusoireita ovat kiihtyneisyys, ahdistuneisuus, hermostuneisuus, unettomuus, hyperkinesia, vapina ja ruoansulatuskanavan häiriöt. Kun buprenorfiinihoito ei enää ole tarpeen, annosta on syytä pienentää vähitellen vieroitusoireiden välttämiseksi. Buprenorfiinin anto puhtaista myyopioidiagonisteista fyysisesti riippuvaiselle henkilölle voi johtaa vieroitusoireisiin riippuen fyysisen riippuvuuden tasosta sekä buprenorfiinin antoajankohdasta ja annoksesta.

Kiinnityskohdan ihoreaktiot

Käyttöohjeiden noudattaminen on tärkeää kiinnityskohdan ihoreaktioiden riskin minimoimiseksi (ks. kohta 4.2).

Buprenorfiinidepotlaastareihin liittyvä kiinnityskohdan reaktio on yleensä lievä tai keskivaikea ihotulehdus (kosketusihottuma), ja se ilmenee tyypillisesti punoituksena, turvotuksena, kutinana, ihottumana, pieninä rakkuloina (vesikkeleinä) ja kivun/poltteen tunteena kiinnityskohdassa. Useimmiten syynä on ihoärsytys (ärsytyskosketusihottuma). Reaktiot häviävät itsestään buprenorfiinidepotlaastarin poistamisen jälkeen.

Tämän vuoksi potilaita ja heidän hoitajiaan on ohjeistettava seuraamaan kiinnityskohtia tällaisten reaktioiden varalta. Jos allergista kosketusihottumaa epäillään, asiaankuuluvilla diagnostisilla toimenpiteillä on määritettävä mahdollinen herkistymisen kehittyminen ja sen varsinainen syy (buprenorfiini ja/tai jokin muu laastarin aine).

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

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

Buprenorfiini voi alentaa kouristuskyynnystä potilailla, joilla on anamneesissa kouristuskohtauksia.

Umpieritys

Opioidit saattavat vaikuttaa hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaisakseliin tai hypotalamus-aivolisäke-sukurauhasakseliin. Mahdollisia muutoksia ovat esimerkiksi seerumin prolaktiinipitoisuuksien suureneminen ja plasman kortisoli- ja testosteronipitoisuuksien pieneneminen. Nämä hormonaaliset muutokset saattavat aiheuttaa kliinisiä oireita.

Kuume / ulkoiset lämmönlähteet

Potilaita on kehoitettava välttämään depotlaastarin kiinnityskohdan altistamista ulkoisille lämmönlähteille (esim. lämpötyyny, sähköhuovat, kuumavesipullot, lämpölamput, sauna, kuumat kylvyt, lämmitetyt vesisängyt yms.), sillä tämä saattaa lisätä buprenorfiinin imeytymistä elimistöön. Myös vaikea kuume voi lisätä buprenorfiinin imeytymistä depotlaastarista, mikä suurentaa plasman buprenorfiinipitoisuuksia ja siten myös opioidien haittavaikutusten riskiä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkeaineiden vaikutus buprenorfiinin farmakokinetiikkaan

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

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

Buprenorfiinin ja CYP3A4:n indusorien välisiä yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.

Buprenorfiinidepotlaastarien ja entsyymi-indusorien (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

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

Buprenorphine Sandoz -depotlaastarien käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilas käyttää myös jotakin seuraavista:

- Sedatiiviset lääkevalmisteet, kuten bentsodiatsepiinit tai niiden kaltaiset lääkevalmisteet:

- Opioidien käyttö samanaikaisesti sedatiivisten lääkevalmisteiden, kuten bentsodiatsepiinien tai niiden kaltaisten lääkevalmisteiden, kanssa suurentaa sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman riskiä, koska valmisteilla on additiivinen keskushermostoa lamaava vaikutus. Annoksen on oltava pieni ja samanaikaisen käytön on oltava lyhytkestoista (ks. kohta 4.4).
- Muut keskushermoston toimintaa lamaavat aineet: muut opioidijohdokset (esim. morfiinia, dekstropropoksifeeniä, kodeiinia, dekstrometorfaania tai noskapiinia sisältävät kipu- ja yskänlääkkeet). Tietyt masennuslääkkeet, sedatiiviset H₁-reseptorin antagonistit, alkoholi, anksiolyytit, psykoosilääkkeet, klonidiini ja sen sukuiset aineet. Nämä yhdistelmät voimistavat buprenorfiinin keskushermoston toimintaa lamaavaa vaikutusta. Buprenorfiinin ja gabapentinioidien (gabapentiinin ja pregabaliinin) samanaikainen käyttö voi johtaa hengityslamaan, hypotensioon, syvään sedaatioon, koomaan tai kuolemaan (ks. kohta 4.4).
 - Serotonergiset lääkevalmisteet, kuten selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI-lääkkeet), serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI-lääkkeet) tai trisykliset masennuslääkkeet; serotoniinoreyhtymän (joka voi olla henkeä uhkaava tila) riski suurenee (ks. kohta 4.4).
 - Antikolinergit tai antikolinergisesti vaikuttavat lääkkeet (esim. trisykliset masennuslääkkeet, antihistamiinit, psykoosilääkkeet, lihasrelaksantit, Parkinsonin taudin hoitoon käytettävät lääkkeet). Samanaikainen käyttö saattaa lisätä antikolinergisia haittavaikutuksia.

Buprenorfiinin on kuvattu toimivan puhtaana myyreseptoriagonistina, kun sitä käytetään tyyppillisinä analgeettisina annoksina. Buprenorfiinia sisältävien depotlaastarien kliinisissä tutkimuksissa puhtaita myyopioidiagonisteja saaneet tutkittavat (enintään 90 mg morfiinia suun kautta tai tätä vastaava lääkemäärä suun kautta vuorokaudessa) siirtyivät buprenorfiinidepotlaastarihoitoon. Tutkimuksissa ei ilmoitettu vieroitusoireita eikä opioidivieroituksen oireita tutkittavien siirtyessä aiemmin käyttämästään opioidista buprenorfiinidepotlaastarihoitoon (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja buprenorfiinidepotlaastarien käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Buprenorfiini läpäisee istukan. Buprenorfiinia sekä aktiivista metaboliittia, norbuprenorfiinia, voidaan havaita vastasyntyneen seerumissa, virtsassa ja mekoniumissa kohdussa tapahtuneen altistuksen jälkeen.

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.

Tästä syystä raskaana olevien naisten ja naisten, jotka voivat tulla raskaaksi mutta jotka eivät käytä tehokasta ehkäisyä, ei pidä käyttää Buprenorphine Sandoz -depotlaastaria, ellei mahdollinen hyöty oikeuta mahdollista riskiä sikiölle.

Imetys

Buprenorfiini erittyy ihmisen rintamaitoon. Rotilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että buprenorfiini saattaa estää imetyksen. Olemassa olevat farmakodynaamiset/toksikologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet buprenorfiinin erittyvän rintamaitoon (ks. kohta 5.3).

Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Buprenorphine Sandoz -depotlaastareita on käytettävä varoen imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Buprenorfiinidepotlaastareilla on huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Vaikka valmistetta käytettäisiin ohjeiden mukaisesti, buprenorfiinidepotlaastari voi vaikuttaa potilaan reaktiokykyyn siinä määrin, että se heikentää hänen kykyään toimia turvallisesti liikenteessä ja käyttää koneita. Tämä koskee etenkin hoidon aloitusvaihetta ja samanaikaista käyttöä muiden sentraalisesti vaikuttavien aineiden kanssa (esim. alkoholi, rauhoittavat aineet, sedatiivit ja unilääkkeet). Lääkäri antaa suosituksen potilaskohtaisesti. Yleisluontoinen rajoitus ei ole tarpeen, jos potilaan annos on vakaa.

Jos potilaan reaktiokyky heikkenee ja hänellä esiintyy haittavaikutuksia (esim. huimausta, uneliaisuutta, näön hämärtymistä) hoidon alussa tai annosta suurennettaessa, potilas 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 esiintyvyyden arviointiin)

Elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Tuntematon
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys	Anafylaktinen reaktio		Anafylaktistyyppinen reaktio
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Ruokahaluttomuus		Nestehukka		
Psyykkiset häiriöt		Sekavuus, masentuneisuus, unettomuus, hermostuneisuus, ahdistuneisuus	Affektien labiilius, unihäiriö, levottomuus, kiihtyneisyys, euforinen mieliala, aistiharhat, libidon heikkeneminen, painajaiset, aggressiivisuus	Psykoottinen häiriö	Lääkeriippuvuus (ks. kohta 4.4.), mielialan vaihtelut	Depersonalisaatio

Elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Tuntematon
Hermosto	Päänsärky, huimaus, uneliaisuus	Vapina	Sedaatio, makuaistin häiriö, dysartria, hypestesia, muistin heikkeneminen, migreeni, pyörtyminen, koordinaatiokyvyn häiriöt, tarkkaavuus häiriöt, parestesia	Tasapainohäiriöt, puhevaikeudet	Tahattomat lihassupistukset	Epileptiset kohtaukset, uniapnea, hyperalgesia
Silmät			Silmien kuivuus, näön hämärtyminen	Näköhäiriöt, silmäluomien turvotus, mioosi		
Kuulo ja tasapainoelin			Tinnitus, kierto huimaus		Korvakipu	
Sydän			Sydämentykytys, takykardia	Rasitusrintakipu		
Verisuonisto			Hypotensio, verenkierto kollapsi, hypertensio, ihon punoitus	Vasodilataatio, ortostaattinen hypotensio		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Hengenahdistus	Yskä, hengityksen vinkuminen, hikka	Hengityslama, hengitysvajaus, astman paheneminen, hyperventilaatio, nuha		
Ruoansulatuselimistö	Ummetus, pahoinvointi, oksentelu	Vatsakipu ripuli, dyspepsia, suun kuivuus	Ilmavaivat	Nielemishäiriöt, ileus		Divertikuliitti
Maksa ja sappi						Sappikivikohaus

Elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Tuntematon
Iho ja ihonalainen kudos	Kutina, punoitus	Ihottuma, hikoilu, eksanteema	Ihon kuivuus, nokkosihottuma	Kasvojen turvotus	Märkärakku lat, vesikkelit	Kosketusiho ttuma, ihon värimuutokset kiinnityskohdassa
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihashäikkous	Lihaskipu, lihasspasmit			
Munuaiset ja virtsatie			Virtsankarkailu, virtsaumpi, virtsantulon viipyminen			
Sukupuolielimet ja rinnat				Erektiohäiriöt, seksuaaliset toimintahäiriöt		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kiinnityskohdan reaktiot, mm. punoitus, turvotus, kutina, ihottuma	Väsymys, astenia, ääreisosien turvotus	Väsymys, kuume, jäykkyys, turvotus, lääkkeen vieroituseet, kiinnityskohdan dermatiitti*, rintakipu	Influenssan kaltaiset oireet		Lääkevieroituseet vastasyntyneellä, lääketoleranssi
Tutkimukset			ALAT-arvon kohoaminen Painon lasku			
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot			Tapaturmavammat, kaatumiset			

¹Sisältää kosketusiho ttuman (allerginen tai ärsytykosketusiho ttuma) yleiset oireet ja löydökset: punoitus, turvotus, kutina, ihottuma, vesikkelit, kivun/polteen tunne kiinnityskohdassa.

* Joissakin tapauksissa esiintyi viivästyneitä paikallisia allergisia reaktioita (allerginen kosketusiho ttuma), joihin liittyi selviä tulehduksen merkkejä. Myös mekaaniset vauriot (esim. laseraatio) laastarin irrottamisen yhteydessä ovat mahdollisia, jos potilaalla on hauras iho. Krooninen tulehdus voi johtaa pitkäaikaisiin jälkitiloihin, kuten postinflamatoriseen hyper- ja hypopigmentaatioon, sekä kuiviin ja paksuuntuneisiin hilseileviin ihomuutoksiin, jotka saattavat muistuttaa läheisesti arpia. Tällaisissa tapauksissa Buprenorphine Sandoz -hoito on lopetettava (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Lääkeriippuvuus

Buprenorfiinin toistuva käyttö voi johtaa lääkeriippuvuuteen myös hoitoannoksia käytettäessä. Lääkeriippuvuuden riskissä voi olla eroja potilaan yksilöllisten riskitekijöiden, annostuksen ja opioidihoidon keston mukaan (katso kohta 4.4).

Buprenorphine Sandoz -valmisteen 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 pienenevät vähitellen (yleensä 30 tunnin kuluessa viimeisen laastarin irrottamisesta). Buprenorfiinidepotlaastarien pitkäaikaisen käytön jälkeen opioidivieroituksen aikana esiintyvien oireiden kaltaisten vieroitusoireiden mahdollisuutta ei kuitenkaan voida täysin sulkea pois. Tällaisia oireita ovat kiihtyneisyys, ahdistuneisuus, hermostuneisuus, unettomuus, hyperkinesia, vapina ja ruuansulatuskanavan oireet.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Odotettavissa olevat oireet ovat samankaltaisia kuin muitakin sentraalisesti vaikuttavia kipulääkkeitä käytettäessä. Niitä voivat olla hengityslama, mukaan lukien apnea, sedaatio, uneliaisuus, pahoinvointi, oksentelu, kardiovaskulaarinen kollapsi ja voimakas mioosi.

Hoito

Mahdolliset depotlaastarit on irrotettava potilaan iholta. Hengitysteiden avoimuus on varmistettava ja ylläpidettävä, hengitystä on avustettava tai kontrolloitava tarpeen mukaan ja riittävää ruumiinlämpöä ja nestetasapainoa on ylläpidettävä. Happea, i.v. nestehoitoa, vasopressoreita ja muita tukitoimia on käytettävä tarpeen mukaan.

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: analgeetit, opioidit, oripaviiniyhdistykset

ATC-koodi: N02AE01

Vaikutusmekanismi

Buprenorfiini on myyopioidiagonisti, joka toimii puhtaana agonistina analgesian osalta ja osittaisena agonistina hengitystoimintaa lamaavien ominaisuuksien osalta. Sillä on myös antagonistista vaikutusta kappaopioidireseptoreihin.

Muut farmakologiset vaikutukset: *In vitro*- ja eläintutkimusten tulokset viittaavat siihen, että luontaiset opioidit, kuten morfiini, vaikuttavat monin tavoin immuunijärjestelmän eri

komponentteihin. Löydösten kliinistä merkitystä ei tunneta. Buprenorfiini on semisynteettinen opioidi, ja on epäselvää, onko sillä samankaltaisia immunologisia vaikutuksia kuin morfiinilla.

Kliininen teho ja turvallisuus

Teho on osoitettu seitsemässä vaiheen 3 avaintutkimuksessa. Tutkimusten kesto on ollut enintään 12 viikkoa, ja ne on toteutettu potilailla, joilla on ollut etiologialtaan erilaisia ei-maligneja kiputiloja. Mukana oli potilaita, joilla oli keskivaikeita ja vaikeita nivelrikko- ja selkäkipuja.

Buprenorfiinidepotlaastareilla saavutettiin kliinisesti merkitsevä kivunlievitys (noin 3 pistettä BS-11-mittarilla) ja merkitsevästi tehokkaampi kivunlievitys kuin lumeella.

Ei-malignia kipua kokevilla potilailla on toteutettu myös pitkäaikainen avoin jatkotutkimus (n = 384). Pitkäaikaisessa hoidossa 63 %:lla potilaista kivunhallinta jatkui 6 kk, 39 %:lla 12 kk, 13 %:lla 18 kk ja 6 %:lla 21 kk. Tila vakiintui noin 17 %:lla potilaista vahvuudella 5 mikrog/tunti, 35 %:lla potilaista vahvuudella 10 mikrog/tunti ja 48 %:lla potilaista vahvuudella 20 mikrog/tunti.

Buprenorfiiniin liittyy mahdollinen hengityslaman riski. Näyttö viittaa kuitenkin siihen, että buprenorfiini on osittainen agonisti hengitystoimintaa lamaavan vaikutuksen osalta, ja kattovaikutus on ilmoitettu laskimoon annettujen, yli 2 mikrog/kg annosten jälkeen. Hengityslama vaikuttaa olevan harvinaista depotvalmisteen terapeuttisilla annoksilla (enintään 40 mikrog/tunti).

5.2 Farmakokinetiikka

Yhdestä depotlaastarista vapautuu buprenorfiinia tasaiseen tahtiin enintään seitsemän vuorokauden ajan. Vakaa tila saavutetaan toisen laastarin käytön aikana. Buprenorphine Sandoz -depotlaastarin irrottamisen jälkeen elimistön buprenorfiinipitoisuudet pienenevät. Eliminaation puoliintumisaika on keskimäärin 31–45 tuntia.

Imeytyminen

Iholle kiinnitetystä Buprenorphine Sandoz -depotlaastarista 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 vuorokauden käytön jälkeen jääneiden buprenorfiinijäännösten 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 vuorokautta kestävästä käytön ajan.

Kiinnityskohta:

Terveillä tutkittavilla toteutettu tutkimus osoitti, että buprenorfiinidepotlaastarista vapautuvan buprenorfiinin farmakokineettinen profiili on samanlainen riippumatta siitä, kiinnitetäänkö laastari olkavarren ulkosyrjään, rintakehän yläosaan, yläselkään vai kyljen yläosaan (keskiaksillaariviiva 5. kylkiluuväli). Imeytyminen vaihtelee jossain määrin kiinnityskohdassa riippuen. Kun laastari kiinnitetään yläselkään, altistus on suurimmillaan noin 26 % suurempi kuin siinä tapauksessa, että laastari kiinnitetään kyljen yläosaan.

Kun terveiden tutkittavien iholle kiinnitettiin tutkimuksessa buprenorfiinidepotlaastareita toistuvasti samaan kohtaan, altistus lähes kaksinkertaistui, kun kiinnityskohdan käyttö tauotettiin 14 vuorokaudeksi. Näin ollen kiinnityskohtien vaihtelevuus on suositeltavaa, ja samalle ihoalueelle saa kiinnittää uuden depotlaastarin vasta 3–4 viikon kuluttua edellisestä.

Terveillä tutkittavilla lämpötyynyn asettaminen suoraan depotlaastarin päälle suurensi veren buprenorfiinipitoisuuksia tilapäisesti 26–55 %. Pitoisuudet palautuivat normaaleiksi 5 tunnin kuluessa lämmönlähteen poistamisesta. Näin ollen on suositeltavaa, että depotlaastarin kohdalle ei aseteta suoraa ulkoista lämmönlähdettä kuten kuumavesipulloa, lämpötyynyä tai sähköhuopaa (ks. kohta 4.4). Kun buprenorfiinidepotlaastarin kiinnityskohtaan 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 esiintyy aivoissa vain muuttumattomassa muodossa). Lihakseen tai suun kautta annettu buprenorfiini kumuloituu nähtävästi sikiön ruoansulatuskanavan luumeniin. Tämä johtuu oletettavasti buprenorfiinin 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 tutkittaville annettiin buprenorfiinia laskimoon, vakaan tilan jakautumistilavuus oli 430 l. Tämä viittaa siihen, että vaikuttavan aineen jakautumistilavuus on suuri ja aine on hyvin lipofiilista. Laskimoon annettu buprenorfiini ja sen metaboliitit erittyvät sappeen ja jakautuvat muutamassa minuutissa likvoriin. Likvorin buprenorfiinipitoisuudet ovat nähtävästi noin 15–25 % pitoisuuksista plasmassa samalla hetkellä.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Depotlaastarista 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 glukuronoidituu ennen eliminoitumistaan. Buprenorfiini eliminoituu myös ulosteen kautta. Leikkauspotilailla tehdyssä tutkimuksessa buprenorfiinin kokonaiseliminaation todettiin olevan noin 55 l/h.

Norbuprenorfiini on buprenorfiinin ainoa tunnettu aktiivinen metaboliitti.

Buprenorfiinin vaikutus muiden lääkeaineiden farmakokinetiikkaan

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

Buprenorfiinia saaneilla rotilla ei havaittu hedelmällisyyteen eikä tavallisiin lisääntymistoimintoihin kohdistuvia vaikutuksia. Buprenorfiinia saaneilla rotilla ja kaniineilla tehdyissä alkio- ja sikiökehitystoksisuustutkimuksissa ei havaittu alkio- tai sikiötoksisia vaikutuksia. Pre- ja postnataalista kehitystoksisuutta koskevassa tutkimuksessa buprenorfiinia saaneilla rotilla havaittiin poikaskuolleisuutta ja poikasten painon pienentymistä ja samanaikaista emon ruoankulutuksen vähenemistä ja kliinisiä merkkejä.

Geenitoksisuus

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

Karsinogeenisuus

Pitkäaikaistutkimuksissa rotalla ja hiirellä ei saatu näyttöä karsinogeenisestä potentiaalista, jolla olisi merkitystä ihmiselle.

Systeminen toksisuus ja dermaalinen toksisuus

Kerta-annostutkimuksissa ja toistuvaisannostutkimuksissa rotalla, kanilla, marsulla, koiralla ja minisialla buprenorfiinidepotlaastari 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):

Polyeteenitereftalaattikalvo, silikonoitu

Liimamatriksi (sisältää buprenorfiinia):

Levuliinihappo

Oleyylioleaatti

Povidoni K90

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

Erottava kalvo (buprenorfiinia sisältävän ja sisältämättömän liimamatriksin välissä):

Polyeteenitereftalaattikalvo

Peittolaastari:

Akrylaattiliima

Polyuretaanitaustakalvo

Painomuste

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3 Kestoaika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Depotlaastarit on yksittäispakattu lapsiturvallisiin annospusseihin (PET/alumiini/PE).

Pahvikotelo, jossa 4, 8 tai 12 depotlaastaria.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käytetyt depotlaastarit on taitettava kaksin kerroin liimapinnat 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 NUMERO(T)

30 mikrog/tunti: 39447

40 mikrog/tunti: 39448

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 02.05.2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

31.10.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Buprenorphine Sandoz 30 mikrog/timme depotplåster
Buprenorphine Sandoz 40 mikrog/timme depotplåster

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Buprenorphine Sandoz 30 mikrog/timme depotplåster:

Varje depotplåster om 37,5 cm² innehåller 30 mg buprenorfin och avger 30 mikrogram buprenorfin per timme.

Buprenorphine Sandoz 40 mikrog/timme depotplåster:

Varje depotplåster om 50 cm² innehåller 40 mg buprenorfin och avger 40 mikrogram buprenorfin per timme.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Depotplåster.

Produkten består av ett läkemedelsinnehållande depotplåster integrerad med en överdimensionerad blekt gul-brun täcklapp utan någon aktiv substans. Depotplåstret är rektangulärt med rundade hörn.

Depotplåstret är märkt med:

”Buprenorphinum 30 µg/h”

”Buprenorphinum 40 µg/h”

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av icke-maligna smärtor av måttlig intensitet när en opioid krävs för att uppnå tillräcklig smärtlindring.

Buprenorphine Sandoz är inte lämpligt för behandling av akuta smärttillstånd.

Buprenorphine Sandoz är avsett för vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Buprenorphine Sandoz ska administreras var 7:e dag.

Patienter från 18 års ålder

Den lägsta Buprenorphine Sandoz-dosen (Buprenorphine Sandoz 5 mikrogram/timme depotplåster) ska användas som initial dos. Hänsyn ska tas till patientens tidigare användning av opioider (se avsnitt 4.5), samt patientens aktuella allmäntillstånd och medicinska status.

Buprenorphine Sandoz ska inte användas i högre doser än de rekommenderade.

Titring

Under inledande behandling med Buprenorphine Sandoz kan kortverkande kompletterande smärtstillande läkemedel behövas (se avsnitt 4.5) tills smärtstillande effekt av Buprenorphine Sandoz har uppnåtts.

Under titreringen kan dosen behöva justeras var 3:e dag (72 timmar). Därefter ska doseringsintervallet om 7 dagar bibehållas. Efterföljande dosökningar kan därefter titreras utifrån behov av kompletterande smärtlindring och patientens respons på depotplåstrets analgetiska effekt.

För att öka dosen ska det aktuella depotplåstret bytas ut mot ett större depotplåster, eller också kan en kombination av plåster användas på olika ställen för att uppnå den önskade dosen. Det rekommenderas att inte mer än två plåster appliceras samtidigt, med en maximal total dos på 40 mikrogram/timme buprenorfin. Patienten ska observeras noggrant och regelbundet för att bedöma den optimala dosen och behandlingstiden.

Övergång från opioider

Buprenorfin depotplåster kan användas som alternativ till behandling med andra opioider. Sådana patienter ska starta med den lägsta tillgängliga dosen (Buprenorphine Sandoz 5 mikrogram/timme depotplåster) och vid behov fortsätta ta kortverkande smärtstillande läkemedel (se avsnitt 4.5) under titreringen.

Behandlingstid

Buprenorphine Sandoz ska under inga omständigheter administreras längre än vad som är absolut nödvändigt. Om långvarig smärtbehandling med Buprenorphine Sandoz är nödvändig mot bakgrund av sjukdomens art och svårighetsgrad ska patienten övervakas noggrant och regelbundet (med avbrott i behandlingen vid behov) för att fastställa om ytterligare behandling krävs och i så fall i vilken omfattning.

Utsättning av behandlingen

Den smärtstillande effekten varar en tid efter att plåstret har tagits bort, medan koncentrationen av buprenorfin i serum gradvis minskar. Hänsyn ska tas till detta när behandling med Buprenorphine Sandoz ska följas av behandling med någon annan opioid. Som regel ska inte efterföljande opioid ges inom 24 timmar efter att plåstret tagits bort. För närvarande finns det endast begränsad information tillgänglig om startdosen för andra opioider som administreras efter att behandlingen med plåstret har avslutats (se avsnitt 4.5).

Särskilda populationer

Äldre

Det är inte nödvändigt att justera dosen för äldre patienter.

Nedsatt njurfunktion

Ingen särskild dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Buprenorfin metaboliseras i levern. Effektens intensitet och duration kan påverkas hos patienter med nedsatt leverfunktion. Därför ska sådana patienter övervakas noggrant under behandling med depotplåster med buprenorfin.

Dosen av Buprenorphine Sandoz behöver inte justeras för patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion.

Patienter med gravt nedsatt leverfunktion kan ackumulera buprenorfin under behandling med Buprenorphine Sandoz. En alternativ behandling ska övervägas, och depotplåster med buprenorfin ska användas med försiktighet, om alls, till sådana patienter.

Patienter som använder CYP3A4-hämmare

Eftersom CYP3A4-hämmare kan öka koncentrationen av buprenorfin (se avsnitt 4.5), ska patienter som redan behandlas med CYP3A4-hämmare få sin dos av depotplåster med buprenorfin försiktigt titrerad eftersom en reducerad dos kan vara tillräcklig för dessa patienter.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för buprenorfin depotplåster för barn och ungdomar i åldern under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Transdermal användning.

Behandlingsmål och utsättning

Innan behandling med Buprenorphine Sandoz påbörjas ska en behandlingsstrategi inklusive behandlingstid och behandlingsmål, samt en plan för behandlingens avslut, bestämmas tillsammans med patienten i enlighet med riktlinjer för behandling av smärta. Under behandlingen ska det förekomma täta kontakter mellan läkaren och patienten för att utvärdera behovet av fortsatt behandling, överväga utsättning och justera doserna vid behov. När en patient inte längre behöver behandling med Buprenorphine Sandoz kan det vara lämpligt att gradvis trappa ner dosen för att förhindra utsättningsymtom. Om tillräcklig smärtkontroll inte uppnås ska möjligheten för hyperalgesi, tolerans och progression av underliggande sjukdom beaktas (se avsnitt 4.4).

Behandlingstid

Behandling med Buprenorphine Sandoz ska inte pågå längre än nödvändigt.

Depotplåster för användning i 7 dagar. Plåstret får inte delas eller klippas i bitar.

Applicering av plåstret

För att säkerställa effektiv smärtlindring av buprenorfin och minska risken för hudreaktioner (se avsnitt 4.4), ska nedanstående anvisningar följas:

Buprenorphine Sandoz ska placeras på icke-irriterad, intakt hud på utsidan av överarmen, övre delen av bröstkorgen, övre delen av ryggen eller på sidan av bröstkorgen men inte på hud med stora ärr. Buprenorphine Sandoz ska placeras på en relativt hårfri eller nästan hårfri hudyta. Om inget sådant ställe finns tillgängligt ska håret på stället klippas med sax, inte rakas.

Om appliceringsstället måste rengöras ska detta endast göras med rent vatten. Tvål, alkohol, olja, lotion och slipande produkter får inte användas. Huden måste vara torr innan plåstret appliceras. Plåstret ska appliceras omedelbart efter att det har tagits ut ur den förslutna påsen. När skyddsfilmen har tagits bort ska plåstret tryckas bestämt på plats med handflatan i cirka 30 sekunder. Se till att kontakten är fullständig, särskilt runt kanterna. Om plåstrets kanter börjar släppa kan de tejpas fast med lämplig hudtejp, för att säkerställa att plåstret sitter kvar i 7 dagar. Plåstret ska bäras hela tiden i 7 dagar.

Bad, duschning eller simning ska inte påverka plåstret. Om plåstret lossnar ska ett nytt sättas på och bäras i 7 dagar.

Ett nytt plåster ska inte användas på samma hudparti under de följande 3–4 veckorna (se avsnitt 5.2).

Patienter som bär plåstret ska uppmanas att undvika att exponera applikationsområdet för externa värmekällor (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Opioidberoende patienter och för behandling av narkotikaabstinens.
- Tillstånd som nedsätter andningscentrum och andningsfunktion kraftigt eller som kan leda till sådan påverkan.
- Patienter som behandlas eller har behandlats med MAO-hämmare under de senaste två veckorna (se avsnitt 4.5).

- Patienter med myasthenia gravis.
- Patienter med delirium tremens.

4.4 Varningar och försiktighet

Buprenorfin depotplåster ska användas med särskild försiktighet hos patienter med:

- andningsdepression
- samtidig administrering av CNS-dämpande läkemedel (se nedan samt avsnitt 4.5)
- serotonerga medel (se nedan samt avsnitt 4.5)
- psykologiskt beroende, missbruksprofil och tidigare missbruk av droger och/eller alkohol (se nedan)
- sömnapné
- akut alkoholförgiftning
- skallskada, intrakraniella lesioner eller ökat intrakraniellt tryck, chock, nedsatt medvetandegrad av okänd orsak
- gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2)
- förstoppning.

Sömnrelaterade andningsproblem

Opioider kan orsaka sömnrelaterade andningsproblem inklusive central sömnapné (CSA) och sömnrelaterad hypoxemi. Användning av opioider ökar risken för CSA på ett dosberoende sätt. Hos patienter med CSA ska den totala opioiddosen beaktas.

Andningsdepression

Signifikant andningsdepression har förknippats med buprenorfin, framför allt vid intravenös administrering. Ett antal fall med dödliga överdoser har inträffat när missbrukare har tagit buprenorfin intravenöst, oftast tillsammans med bensodiazepiner.

Ytterligare fall med dödliga överdoser vid användning av etanol och bensodiazepiner tillsammans med buprenorfin har rapporterats (se avsnitt 4.5). Försiktighet ska iaktas vid förskrivning av Buprenorphine Sandoz till patienter som missbrukar, eller tros missbruka, droger eller alkohol eller lider av allvarlig psykisk sjukdom.

Buprenorfin är en partiell μ -opioidagonist, som fungerar som en fullständig agonist vad gäller smärtlindring och som en partiell agonist vad gäller de andningsdepressiva egenskaperna (se avsnitt 5.1).

Risker med samtidig användning av sederande läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel

Samtidig användning av Buprenorphine Sandoz och sederande läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel kan leda till sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker ska samtidig förskrivning med sederande läkemedel förbehållas patienter för vilka andra behandlingsalternativ inte är möjliga. Vid beslut om att förskriva Buprenorphine Sandoz samtidigt med sederande läkemedel ska lägsta effektiva dos användas och behandlingstiden ska vara så kort som möjligt.

Patienterna ska observeras noga för tecken och symtom på andningsdepression och sedering. I detta sammanhang är det starkt rekommenderat att patienten och dennas vårdare uppmanas att vara uppmärksamma på dessa symtom (se avsnitt 4.5).

Serotonergt syndrom

Samtidig administrering av buprenorfin och andra serotonerga läkemedel såsom 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 symtomens svårighetsgrad.

Långsiktiga behandlingseffekter och tolerans

Alla patienter kan utveckla tolerans mot den smärtstillande effekten, hyperalgesi, fysiskt beroende och psykiskt beroende som en följd av upprepad administrering av opioider, medan ofullständig tolerans kan utvecklas för vissa biverkningar, till exempel opioidinducerad förstoppning. Det har i synnerhet för patienter med kronisk, icke-cancerrelaterad smärta rapporterats att de kanske inte upplever någon meningsfull minskning av smärtans intensitet vid långvarig kontinuerlig opioidbehandling. Huruvida det är lämpligt att fortsätta regelbunden användning av depotplåster med buprenorfin ska utvärderas på nytt när patientens recept ska förnyas. Om det konstateras att det inte finns några fördelar med att fortsätta behandlingen ska dosen trappas ned gradvis för att undvika utsättningsymtom.

Opioidbrukssyndrom (missbruk och beroende)

Upprepad användning av buprenorfin depotplåster kan leda till opioidbrukssyndrom (opioid use disorder, OUD). En högre dos och längre behandlingstid med opioider kan öka risken för att utveckla opioidbrukssyndrom. Missbruk eller avsiktlig felanvändning av depotplåster med buprenorfin kan leda till överdosering och/eller död. Risken att utveckla OUD är förhöjd hos patienter med egen eller familjär anamnes (föräldrar eller syskon) på substansbrukssyndrom (inklusive alkoholbrukssyndrom), hos aktiva tobaksanvändare och hos patienter med annan tidigare psykisk sjukdom (till exempel egentlig depression, ångest och personlighetsstörning).

Innan behandling med Buprenorphine Sandoz påbörjas, och under behandlingen, ska behandlingsmål och en plan för utsättning bestämmas tillsammans med patienten (se avsnitt 4.2). Före och under behandlingen ska patienten också informeras om riskerna för och tecken på opioidbrukssyndrom. Om dessa tecken uppträder ska patienten rådaskontaktas att kontakta läkare.

Patienter som behandlas med opioider ska övervakas avseende tecken på OUD, såsom drogsökande beteende (till exempel för tidiga förfrågningar om receptförnyelse), särskilt de patienter som har en förhöjd risk. Detta omfattar en översyn av samtidig användning av opioider och psykoaktiva läkemedel (som bensodiazepiner). För patienter med tecken och symtom på OUD ska samråd med en beroendespecialist övervägas. Vid utsättning av opioider, se avsnitt 4.4 "Långsiktiga behandlingseffekter och tolerans".

Begränsade euforiska effekter av buprenorfin har observerats hos människa. Detta kan leda till missbruk av produkten.

Utsättningsyndrom

Utsättningsyndrom kan förekomma vid plötsligt behandlingsstopp. Utsättningsymtom (abstinensyndrom) är normalt lindriga, uppstår efter två dagar och kan kvarstå i upp till två veckor. Typiska utsättningsymtom är upprördhet, ångest, nervositet, sömnlöshet, hyperkinesi, tremor och gastrointestinala störningar. Vid utsättning av behandling med buprenorfin ska dosen trappas ned gradvis för att förhindra utsättningsymtom. Administrering av buprenorfin till personer som är fysiskt beroende av fullständiga μ -opioidagonister kan utlösa utsättningsyndrom beroende på graden av fysiskt beroende samt tidpunkten för och dosen av buprenorfin.

Hudreaktioner på appliceringsstället

För att minimera risken för hudreaktioner på appliceringsstället är det viktigt att följa doseringsanvisningarna (se avsnitt 4.2).

Reaktioner vid appliceringsstället vid användning av depotplåster med buprenorfin visar sig vanligtvis som en lindrig eller måttlig hudinflammation (kontaktdermatit) och utseendet brukar innefatta erytem, ödem, klåda, utslag, små blåsor och smärtsam/brännande känsla på appliceringsstället. Den vanligaste orsaken är hudirritation (irritativ kontaktdermatit), och reaktionerna försvinner spontant när buprenorfin depotplåstret tas bort.

Patienter och vårdare ska instrueras att övervaka appliceringsstället för att upptäcka sådana reaktioner. Vid misstanke om allergisk kontaktdermatit ska relevanta diagnostiska åtgärder vidtas för att fastställa om överkänslighet har utvecklats och vilken den faktiska orsaken i så fall är (buprenorfin och/eller något annat innehållsämne i plåstret).

Eftersom CYP3A4-hämmare kan öka koncentrationen av buprenorfin (se avsnitt 4.5), ska patienter som redan behandlas med CYP3A4-hämmare få sin dos av buprenorfin depotplåster försiktigt titrerad eftersom en reducerad dos kan vara tillräcklig för dessa patienter.

Depotplåster med buprenorfin rekommenderas inte för smärtlindring omedelbart postoperativt eller i andra situationer som kännetecknas av ett smalt terapeutiskt fönster eller snabbt varierande behov av smärtlindring.

Buprenorfin kan sänka kramptröskeln hos patienter med anamnes på krampanfall.

Endokrina systemet

Opioider kan påverka hypotalamus-hypofys-binjure- eller gonadaxlarna. Några förändringar som kan ses inkluderar en ökning av serumprolaktin och minskningar av kortisol och testosteron i plasma. Dessa hormonella förändringar kan orsaka kliniska symtom.

Patienter med feber eller som utsätts för extern värme

Patienter som bär plåstret ska uppmanas att undvika att exponera appliceringsstället för externa värmekällor, exempelvis värmedynor, elektriska värmefiltar, varmvattenflaskor, värmelampor, bastu, heta bad, uppvärmda vattensängar och dylikt, eftersom detta kan leda till att absorptionen av buprenorfin ökar.

Svår febersjukdom kan öka hastigheten på absorptionen av buprenorfin från depotplåster med buprenorfin, vilket kan leda till ökade plasmakoncentrationer av buprenorfin och därmed förhöjd risk för opioidreaktioner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekter av andra aktiva substanser på farmakokinetiken för buprenorfin

Buprenorfin metaboliseras främst genom glukuronidering och i mindre utsträckning (omkring 30 %) via CYP3A4. Samtidig behandling med CYP3A4-hämmare kan leda till förhöjda plasmakoncentrationer med förstärkt effekt av buprenorfin.

Studier med CYP3A4-hämmaren ketokonazol gav inga kliniskt relevanta ökning av genomsnittlig maximal (C_{max}) eller total (AUC) buprenorfinexponering efter användning av depotplåster med buprenorfin tillsammans med ketokonazol jämfört med enbart depotplåster med buprenorfin.

Interaktionen mellan buprenorfin och inducerare av CYP3A4-enzym har inte studerats. Samtidig administrering av depotplåster med buprenorfin och enzyminducerare (till exempel fenobarbital, karbamazepin, fenytoin och rifampicin) kan leda till ökad clearance, vilket skulle kunna leda till en minskad effekt.

Minskning av blodflödet i levern, vilket kan orsakas av vissa bedövningsmedel (till exempel halotan) och andra läkemedel, kan leda till minskad hepatisk utsöndring av buprenorfin.

Farmakodynamiska interaktioner

Buprenorfin depotplåster får inte användas samtidigt med MAO-hämmare eller av patienter som fått MAO-hämmare under de senaste två veckorna (se avsnitt 4.3).

Buprenorphine Sandoz ska användas med försiktighet tillsammans med:

- Sederande läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel:
Samtidig användning av opioider med sederande läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och död på grund av

den additiva CNS-depressiva effekten. Dosen och behandlingstiden ska begränsas vid samtidig användning (se avsnitt 4.4).

- Andra centralnervöst hämmande substanser: andra opioidderivat (analgetika och hostdämpande medel innehållande till exempel morfin, dextropropoxifen, kodein, dextrometorfan eller noskabin). Vissa antidepressiva, sederande H1-receptorantagonister, alkohol, anxiolytika, neuroleptika, klonidin och besläktade substanser. Dessa kombinationer ökar den centralnervösa hämningen. Samtidig användning av buprenorfin och gabapentinoider (gabapentin och pregabalin) kan resultera i andningsdepression, hypotoni, djup sedering, koma eller död (se avsnitt 4.4).
- Serotonerga läkemedel såsom 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).
- Antikolinergika eller läkemedel med antikolinerg aktivitet (t.ex. tricykliska antidepressiva läkemedel, antihistaminer, antipsykotika, muskelavslappnande läkemedel, läkemedel mot Parkinson). Kan resultera i ökade antikolinerga biverkningar.

Vid typiska analgetiska doser fungerar buprenorfin som en ren μ -receptoragonist. I kliniska studier av depotplåster med buprenorfin, där patienter som fick rena μ -agonistopioider (upp till 90 mg peroralt morfin eller perorala morfinekvalenter per dag) gick över till till depotplåster med buprenorfin, förekom inga rapporter om utsättningsyndrom eller opioidabstinens under övergången från den ursprungliga opioiden till depotplåster med buprenorfin (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data om användning av depotplåster med buprenorfin hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är inte känd. Buprenorfin passerar placentan och buprenorfin och den aktiva metaboliten norbuprenorfin kan detekteras i serum, urin och mekonium hos nyfödda efter exponering i livmodern.

Mot slutet av graviditeten kan höga doser av buprenorfin, även efter en kort behandlingsperiod, orsaka andningsdepression hos nyfödda. Långvarig användning av buprenorfin under graviditeten kan orsaka neonatalt utsättningsyndrom.

Därför ska Buprenorphine Sandoz inte användas under graviditet eller av kvinnor i fertil ålder som inte använder adekvat preventivmedel, såvida inte den potentiella nyttan motiverar den potentiella risken för fostret.

Amning

Buprenorfin utsöndras i bröstmjolk. Studier på råttor har visat att buprenorfin kan hämma mjölkutsöndringen. Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska djurdata har visat att buprenorfin utsöndras i mjölk (se avsnitt 5.3). En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Buprenorphine Sandoz ska användas med försiktighet under amning.

Fertilitet

Inga humandata om effekten av buprenorfin på fertilitet finns tillgängliga. I en studie av fertilitet och tidig embryonal utveckling observerades inga effekter på reproduktionsparametrar hos han- eller honråttor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Buprenorphine Sandoz har påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Även då det används enligt anvisningarna kan depotplåster med buprenorfin påverka patientens reaktioner i sådan utsträckning att trafiksäkerheten och förmågan att handha maskiner kan försämrats. Detta gäller särskilt i början av behandlingen och vid samtidig användning av andra centralt verkande medel, såsom alkohol, lugnande medel, sedativa och hypnotika. Läkaren ska lämna individuella rekommendationer. En allmän restriktion är inte nödvändig i de fall då en stabil dos används.

Patienter som påverkas och upplever biverkningar (till exempel yrsel, dåsigheit och dimsyn) under insättning av behandlingen eller titrering till en högre dos, ska inte framföra fordon eller använda maskiner. Detta gäller också i minst 24 timmar efter att plåstret har tagits bort.

4.8 Biverkningar

Allvarliga biverkningar som kan kopplas till behandling med depotplåster med buprenorfin i klinisk användning påminner om de reaktioner som observerats för andra opioidanalgetika, bland annat andningsrespiration (särskilt vid samtidigt användning av andra CNS-hämmande medel) och hypotoni (se avsnitt 4.4).

Följande biverkningar har förekommit:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

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

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

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

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Organsystemklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Immunsystemet			Överkänslighet	Anafylaktisk reaktion		Anafylaktoid reaktion
Metabolism och nutrition		Anorexi		Uttorkning		
Psykiska störningar		Förvirring, depression, sömnlöshet, nervositet, ångest	Affektlabilitet, sömnstörningar, rastlöshet, upprördhet, eufori, hallucinationer, minskad libido, mardrömmar, aggression	Psykotisk störning	Läkemedelsberoende (se avsnitt 4.4), humörsvängningar	Depersonalisering
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk, yrsel, sömnhet	Tremor	Sedering, dysgeusi, dysartri, hypestesi, försämrat minne, migrän, synkope, onormal koordinatio n, uppmärksamhetsstörning, parestesi	Balansrubbningar, talsvårigheter	Ofrivilliga muskelsammandragningar	Kramper, sömnapné syndrom, hyperalgesi

Organsystemklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Ögon			Torra ögon, dimsyn	Synrubbingar, ögonlocksödem, mios		
Öron och balansorgan			Tinnitus, vertigo		Öronsmärta	
Hjärtat			Palpitationer, takykardi	Kärlkramp		
Blodkärl			Hypotoni, cirkulationskollaps, hypertoni, värmevallning	Vasodilatation, ortostatisk hypotoni		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Dyspné	Hosta, väsande andning, hicka	Andningsdepression, andningssvikt, förvärrad astma, hyperventilering, rinit		
Magtarmkanalen	Förstoppning, illamående, kräkningar	Buksmärta, diarré, dyspepsi, muntorrhet	Flatulens	Dysfagi, ileus		Divertikulit
Lever och gallvägar						Gallkolik
Hud och subkutan vävnad	Klåda, erytem	Utslag, svettningar, exantem	Torr hud, urtikaria	Ansiktsödem	Pustler, blåsor	Kontaktdermatit, missfärgning av appliceringsställe
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Muskelsvaghet	Myalgi, muskelspasmer			
Njurar och urinvägar			Urininkontinens, urinretention, fördröjd urinering			
Reproduktionsorgan och bröstkörtel				Erektildysfunktion, sexuell dysfunktion		

Organsystemklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringstället	Reaktion på appliceringsstället inklusive erytem, ödem, klåda, utslag	Trötthet, asteni, perifert ödem,	Trötthet, pyrexia, stelhet, ödem, utsättningssyndrom, utslag på appliceringsstället*, bröstsmärta	Influensaliknande sjukdom		Neonatalt utsättningssyndrom, läkemedelsolerans
Undersökningar			Förhöjt alaninaminotransferas, viktminskning			
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer			Olyckor, fall			

¹Inkluderar vanliga tecken och symtom på kontaktdermatit (irritativ eller allergisk): erytem, ödem, klåda, utslag, blåsor, smärtsam/brännande känsla vid appliceringsstället.

* I vissa fall kan fördröjda lokala allergiska reaktioner (allergisk kontaktdermatit) uppträda med tydliga tecken på inflammation. Mekaniska skador vid borttagande av plåster (till exempel laceration) kan också uppstå hos patienter med ömtålig hud. Kronisk inflammation kan leda till långvariga följdtilstånd såsom postinflammatorisk hyper- och hypopigmentering såväl som torra och tjocka fjällande hudlesioner som kan likna ärr. I sådana fall ska behandlingen med Buprenorphine Sandoz avslutas (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Läkemedelsberoende

Upprepad användning av buprenorfin kan leda till läkemedelsberoende, även vid terapeutiska doser. Risken för läkemedelsberoende varierar beroende på individuella riskfaktorer hos patienten, dosering och behandlingstid med opioider (se avsnitt 4.4).

Buprenorphine Sandoz är förenat med en låg risk för fysiskt beroende. Efter avslutad behandling med depotplåster med buprenorfin är det mindre sannolikt att utsättningssymtom uppträder. Detta kan bero på den mycket långsamma dissociationen av buprenorfin från opioidreceptorerna och den gradvisa minskningen av plasmakoncentrationerna av buprenorfin (normalt över en period på 30 timmar efter att det sista plåstret har tagits bort). Efter långvarig användning av depotplåster med buprenorfin kan utsättningssymtom som liknar symtomen vid opioidabstinens dock inte uteslutas helt. Utsättningssymtomen innefattar upprördhet, ångest, nervositet, sömnlöshet, hyperkinesi, tremor och gastrointestinala störningar.

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 till.

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 Fimea

4.9 Överdoser

Symtom

Symtom liknande dem för andra centralt verkande analgetika kan förväntas. Dessa omfattar andningsdepression inklusive apné, seder, dåsig, illamående, kräkningar, kardiovaskulär kollaps och uttalad mios.

Behandling

Ta bort eventuella plåster från patientens hud. Upprätta och upprätthåll öppna luftvägar, understöd eller kontrollera andningen vid behov och upprätthåll adekvat kroppstemperatur och vätskebalans. Syre, intravenösa vätskor, vasopressorer och andra stödjande åtgärder bör användas vid behov.

En specifik opioidantagonist, såsom naloxon, kan upphäva effekterna av buprenorfin. Dock kan naloxon vara mindre effektivt för att motverka effekten av buprenorfin än andra μ -opioidagonister. Inledningsvis ska de vanliga doserna användas vid behandling med kontinuerlig intravenös naloxon, men höga doser kan vara nödvändigt.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Analgetika, opioider, oripavinderivat
ATC-kod: N02AE01

Verkningsmekanism

Buprenorfin är en μ -opioidagonist som verkar som fullständig agonist med avseende på analgesi och som partiell agonist med avseende på dess andningsdepressiva egenskaper. Den har också antagonistisk aktivitet på kappa-opioidreceptorn.

Andra farmakologiska effekter In vitro- och djurstudier tyder på att naturliga opioider, såsom morfin, har olika effekter på komponenter i immunsystemet; dessa fynds kliniska betydelse är okänd. Huruvida buprenorfin, en semisyntetisk opioid, har immunologiska effekter liknande morfin är okänt.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten har visats i sju pivotala fas 3-studier som pågick i upp till 12 veckor med patienter med icke-malign smärta av olika etiologi. Patienter med måttlig och svår artros och ryggsmärtor ingick i studierna. Buprenorphine Sandoz visade en kliniskt signifikant minskning av smärtan (cirka 3 poäng på BS-11-skalan) och signifikant bättre smärtkontroll jämfört med placebo.

En långvarig, öppen förlängningsstudie (n=384) har också genomförts med patienter med icke-malign smärta. Vid kontinuerlig dosering kunde smärtan kontrolleras i 6 månader hos 63 % av patienterna, i 12 månader hos 39 % av patienterna, i 18 månader hos 13 % av patienterna och i 21 månader hos 6 % av patienterna. Cirka 17 % stabiliserades med en dos på 5 mikrogram/timme, 35 % med en dos på 10 mikrogram/timme och 48 % med en dos på 20 mikrogram/timme.

Buprenorfin är förenat med en potentiell risk för andningsdepression. Evidens tyder dock på att buprenorfin är en partiell agonist med avseende på den andningsdepressiva aktiviteten och en takeffekt har rapporterats efter intervenösa doser på mer än 2 mikrogram/kg. Andningsdepression verkar vara sällsynt förekommande vid terapeutiska doser av transdermal beredning (upp till 40 mikrogram/timme).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Varje depotplåster ger en stabil tillförsel av buprenorfin i upp till sju dagar. Steady-state uppnås under den andra appliceringsperioden. Efter borttagande av Buprenorphine Sandoz minskar

buprenorfinkoncentrationen med en genomsnittlig halveringstid i elimineringsfasen på mellan 31 och 45 timmar.

Absorption

Efter applicering av Buprenorphine Sandoz diffunderar buprenorfin från depotplåstret genom huden. I kliniska farmakologistudier var mediantiden till dess att depotplåster med buprenorfin 10 mikrogram/timme tillförde detekterbara buprenorfinkoncentrationer (25 pikogram/ml) cirka 17 timmar. Analys av kvarvarande buprenorfin i plåstren efter 7 dagars användning visar att ungefär 15 % av det ursprungliga innehållet har tillförts. En studie av biotillgängligheten, jämfört med intravenös administrering, bekräftar att denna mängd har absorberats systemiskt. Buprenorfinkoncentrationerna förblir relativt konstanta under 7 dagars användning av plåstren.

Appliceringsställe:

En studie på friska försökspersoner visade att den farmakokinetiska profilen för buprenorfin som tillfördes via depotplåster med buprenorfin är likartad vid applicering på utsidan av överarmen, övre delen av bröstkorgen, övre delen av ryggen eller på sidan av bröstkorgen (mellersta axillarlinjen, 5:e interkostalrummet). Absorptionen varierar till viss del beroende på appliceringsstället och exponeringen är som mest omkring 26 % högre då plåstret appliceras på den övre delen av ryggen jämfört med på sidan av bröstkorgen.

I en studie på friska försökspersoner som fick depotplåster med buprenorfin upprepade gånger på samma plats observerades en nästan fördubblad exponering med en 14 dagar lång viloperiod. Av detta skäl rekommenderas en rotation av appliceringsställena, och att ett nytt plåster inte placeras på samma ställe på huden på 3-4 veckor.

I en studie av friska försökspersoner orsakade applicering av värmedyna direkt på depotplåster en övergående ökning av blodkoncentrationen av buprenorfin på 26-55 %. Koncentrationerna återgick till det normala inom 5 timmar efter det att värmekällan hade avlägsnats. Av detta skäl rekommenderas att direkta värmekällor, såsom varmvattenflaskor, värmedynor eller elektriska filtar, inte appliceras direkt på plåstret (se avsnitt 4.4). En värmedyna som placerades på plåstrets appliceringsställe omedelbart efter borttagning av plåstret förändrade inte absorptionen från depån i huden.

Distribution

Det finns evidens för enterohepatisk recirkulation.

Studier på icke-dräktiga och dräktiga råttor har visat att buprenorfin passerar blod-hjärnbarriären och placentabarriären. Koncentrationerna i hjärnan (som endast innehöll oförändrat buprenorfin) efter parenteral administrering var 2-3 gånger högre än efter oral administrering. Efter intramuskulär eller oral administrering ackumuleras till synes buprenorfin i magtarmkanalens lumen hos fostret – förmodligen på grund av gallvägsutsöndring, eftersom den enterohepatiska cirkulationen inte är fullt utvecklad.

Buprenorfin är till omkring 96 % bundet till plasmaproteiner.

Studier av intravenöst buprenorfin har visat på en stor distributionsvolym, vilket tyder på omfattande distribution av buprenorfin. I en studie av intravenöst buprenorfin hos friska försökspersoner var distributionsvolymen vid steady-state 430 l, vilket speglar den stora distributionsvolymen och den aktiva substansens lipofila egenskaper. Efter intravenös administrering utsöndras buprenorfin och dess metaboliter i gallan, och distribueras inom flera minuter till cerebrospinalvätskan. Buprenorfinkoncentrationerna i cerebrospinalvätskan tycks vara cirka 15-25 % av de samtidiga plasmakoncentrationerna.

Metabolism och eliminering

Buprenorfinmetabolismen i huden efter applicering av depotplåster med buprenorfin är försumbar. Efter transdermal applicering elimineras buprenorfin via hepatisk metabolism med efterföljande biliär och renal eliminering av lösliga metaboliter. Den hepatiska metabolismen, via enzymerna CYP3A4 och UGT1A1/1A3, leder till två huvudmetaboliter, norbuprenorfin respektive buprenorfin 3-O-

glukuronid. Norbuprenorfin glukuronideras före eliminering. Buprenorfin elimineras även via feces. I en studie på postoperativa patienter visades att den totala elimineringen av buprenorfin var cirka 55 l/timme.

Norbuprenorfin är den enda kända aktiva metaboliten av buprenorfin.

Effekter av buprenorfin på andra aktiva substansers farmakokinetik

Baserat på *in vitro*-studier i humana mikrosomer och hepatocyter, har buprenorfin inte någon potential att hämma metabolism som katalyseras av CYP450-enzymerna CYP1A2, CYP2A6 och CYP3A4 vid de koncentrationer som uppnås vid användning av depotplåster med buprenorfin 20 mikrogram/timme. Effekten på metabolism som katalyseras av CYP2C8, CYP2C9 och CYP2C19 har inte studerats.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Reproduktions- och utvecklingstoxicitet

Ingen effekt på fertilitet eller generell reproduktionsförmåga kunde observeras hos råttor behandlade med buprenorfin. I toxikologiska studier på embryofetal utveckling hos råttor och kaniner som använde buprenorfin kunde man inte observera någon embryofetal toxicitet. I en toxikologisk pre- och postnatal studie på råttor med buprenorfin påvisades dödlighet och minskad kroppsvikt hos avkomman samtidigt med minskat födointag och kliniska tecken hos modern.

Gentoxicitet

En standarduppsättning gentoxicitetstester indikerade att buprenorfin inte är gentoxiskt.

Karcinogenicitet

Långtidsstudier på råttor och mus visade ingen karcinogen potential som är relevant för människor.

Systemisk toxicitet och hudtoxicitet

I toxicitetsstudier med en dos och upprepad dosering på råttor, kanin, marsvin, hund och minigris, orsakade depotplåster med buprenorfin minimala eller inga systemiska biverkningar, medan hudirritation observerades hos alla undersökta arter. Tillgängliga toxikologiska uppgifter tyder inte på någon sensibiliserande potential för tillsatserna i depotplåstren.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Skyddsfilm (tas bort innan plåstret appliceras):

Silikoniserad poly(etentereftalat)-film

Häftskikt (innehållande buprenorfin):

Levulinsyra

Oleyloleat

Povidon K90

Akrylsyra-butylakrylat-2-(etylhexyl)akrylat-vinylacetatsampolymer (5:15:75:5)

Separerande film (mellan häftskikten med och utan buprenorfin):

Poly(etentereftalat)-film

Häftskikt:

Akrylatlim

Polyuretanfilm

Tryckfärg

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Varje plåster är individuellt förpackat i en barnskyddande dospåse tillverkad av PET/Alu/PE.

Kartong innehållande 4, 8 eller 12 depotplåster.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Det använda depotplåstret ska vikas ihop med den klibbiga sidan inåt. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Köpenhamn S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

30 mikrog/timme: 39447
40 mikrog/timme: 39448

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 02.05.2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

31.10.2024