

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 cm² depotlaastari sisältää 5 mg buprenorfiinia ja vapauttaa sitä 5 mikrogrammaa tunnissa.

Buprenorphine Sandoz 10 mikrog/tunti depotlaastari:

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

Buprenorphine Sandoz 15 mikrog/tunti depotlaastari:

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

Buprenorphine Sandoz 20 mikrog/tunti depotlaastari:

Yksi 25 cm² 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”

“Buprenorphinum 20 µg/h”

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

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 analgeettiset 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 analgeettisten (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.

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.

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 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, öljyjä, 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, suihkussa käynti tai uiminen 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 varotoimet

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 kouristuskyynnystä 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 lyhytkestoinen.

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).

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 hengenvaarallinen tila (ks. kohta 4.5).

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

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

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

Toleranssi ja opioidien käyttöhäiriö (väärinkäyttö ja riippuvuus)

Opioidien, kuten Buprenorphine Sandoz -valmisteen toistuva käyttö voi aiheuttaa toleranssin kehittymistä, fyysistä ja psyykkistä riippuvuutta sekä opioidien käyttöhäiriön. Buprenorphine Sandoz -valmisteen toistuva käyttö voi johtaa opioidien käyttöhäiriöön. Suurten annosten käyttö ja opioidihoidon pitkä kesto voivat suurentaa näiden haittavaikutusten riskiä. Buprenorphine Sandoz -valmisteen väärinkäyttö tai tahallinen virheellinen käyttö voi johtaa yliannostukseen ja/tai kuolemaan. Opioidien käyttöhäiriön kehittymisen riski on suurempi, jos potilaalla tai hänen perheenjäsenillään (vanhemmilla tai sisaruksilla) on aiemmin esiintynyt päihiteiden väärinkäyttöä (alkoholihäiriö mukaan lukien), jos potilas tupakoi tai jos potilaalla on aiemmin esiintynyt muita mielenterveysongelmia (esim. vakavaa masennusta, ahdistuneisuutta tai persoonallisuushäiriöitä).

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.

Potilaita on seurattava päihdehävähäyksen käyttäytymisen havaitsemiseksi (esim. ennenaikaiset reseptin uusimispyynnöt). Tähän sisältyy myös samanaikaisesti käytettyjen opioidien ja psykoaktiivisten lääkkeiden (kuten bentsodiatsepiinien) tarkistus. Jos potilaalla esiintyy opioidien käyttöhäiriön merkkejä ja oireita, on harkittava riippuvuuden hoitoon erikoistuneen lääkärin konsultointia.

Vieroitusoireet

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.

Unenaikaiset hengityshäiriöt

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

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

Kontrolloitujen ihmis- ja eläintutkimusten tulokset viittaavat siihen, että buprenorfiinilla on vähemmän taipumusta aiheuttaa riippuvuutta kuin puhtailla opioidiagonistikipuläläkkeillä. Buprenorfiinilla on todettu olevan rajallista euforisoivaa vaikutusta ihmisellä, mikä voi johtaa lääkevalmisteen väärinkäyttöön.

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, karbamatsapiinin, 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). Tietyt masennuslääkkeet, sedatiiviset H1-reseptorin antagonistit, alkoholi, anksiolyytit, neuroleptit, 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), serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI) tai trisykliset masennuslääkkeet; näiden lääkkeiden samanaikainen käyttö suurentaa serotoniinioireyhtymän (joka voi olla hengenvaarallinen tila) riskiä (ks. kohta 4.4).
- 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 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 koneidenkäyttökykyyn

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 esiintyvyyden 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)
Immuunijärjestelmä			yliherkkyys	anafylaktinen reaktio		anafylaktoidinen reaktio
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		ruokahaluttomuus		nestehukka		
Psykkiset häiriöt		sekavuus, masentuneisuus, unettomuus, hermostuneisuus, ahdistuneisuudet	mielialan horjuvuus, unihäiriöt, levottomuus, agitaatio, euforinen mieli-ala, hallusinaatiot, sukupuolivietin heikkeneminen, painajaiset, aggressiivisuus	psykoottinen häiriö	lääkeriippuvuus, mielialan vaihtelut	depersonalisaatio
Hermosto	päänsärky, huimaus, uneliaisuus	vapina	sedaatio, makujen muuttuminen, dysartria, hypestasia, muistin heikkeneminen, migreeni, pyörtyminen, epänor-maali	tasapainohäiriöt, puheen häiriöt	tahattomat lihassupistukset	kouristuskohtaukset

			koordinaatio-, keskittymisvaikeudet, parestesiat			
Silmät			kuivat silmät, näön hämärtyminen	näköhäiriöt, silmäluomien turvotus, mioosi		
Kuulo ja tasapaino			tinnitus, kierto-uhkaus		korvakipu	
Sydän			sydämen tykytys, takykardia	angina pectoris		
Verisuonisto			hypotensio, verenkiertokollapsi, hypertensio, kasvojen punoitus	vasodilataatio, ortostaattinen hypotensio		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		hengenahdistus	yskä, hengityksen vinkuminen, hikka	hengityslama, hengitysvajaus, astman paheneminen, hyperventilaatio, riniitti		
Ruoansulatus-elimistö	ummetus, pahoinvointi, oksentelu	vatsakipu, ripuli, dyspepsia, suun kuivuminen	ilmavaivat	dysfagia, ileus		divertikuliitti
Maksa ja sappi						sappikivikohtaus
Iho ja ihonalainen kudosis	kutina, punoitukset	Ihottuma, hikoilu, eksanteema	ihon kuivuminen, urtikaria,	kasvojen turvotus	märkärakkulat, vesikkelit	kosketusihottuma, kiinnityskohdan ihon värimuutos
Luusto, lihakset ja sidekudosis		lihasheikkous	lihaskipu, lihasspasmit			
Munuaiset ja virtsatiet			virtsa-inkontinenssi, virtsaumpi, virtsantulon viipyminen			
Sukupuolielimet ja rinnat				erektiohäiriö, sukupuolitoimintojen häiriöt		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	kiinnityskohdan reaktiot, mm. punoitus, turvotus, kutina, ihottum	väsymys, asteniatilat, prefeerinen ödeema	uupumus, kuume, jäykkyys, ödeema, vieroituisoireet, kiinnityskohdan dermatiitti*, rintakipu	influenssan kaltaiset oireet		vastasyntyneen lääkevieroituisoireyhtymä

	a					
Tutkimukset			ALAT-arvojen suureneminen, painon lasku			
Vammat, myrkytykset ja toimenpidekomplikaatiot			tapaturmaiset vammat, kaatumiset			

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

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 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-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

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

Hoito

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

Buprenorfiinin vaikutukset voidaan kumota spesifisellä opioidiantagonistilla kuten naloksonilla, 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 opioididiagonisti, 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 luumeniin. 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 glukuronoidituu ennen eliminoitumistaan. Buprenorfiini eliminoituu myös ulosteen kautta. Leikkauspotilailta 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

Lisäntymis- 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-butyyliaakrylaatti-(2-etyyliheksyyli)akrylaatti-vinyyliaasetatikopolymeeri (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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15.04.2016
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 04.02.2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16.12.2024

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Buprenorphine Sandoz 5 mikrog/timme depotplåster.
Buprenorphine Sandoz 10 mikrog/timme depotplåster
Buprenorphine Sandoz 15 mikrog/timme depotplåster
Buprenorphine Sandoz 20 mikrog/timme depotplåster

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Buprenorphine Sandoz 5 mikrog/timme depotplåster:

Varje depotplåster om 6,25 cm² innehåller 5 mg buprenorfin och avger 5 mikrogram buprenorfin per timme.

Buprenorphine Sandoz 10 mikrog/timme depotplåster:

Varje depotplåster om 12,5 cm² innehåller 10 mg buprenorfin och avger 10 mikrogram buprenorfin per timme.

Buprenorphine Sandoz 15 mikrog/timme depotplåster:

Varje depotplåster om 18,75 cm² innehåller 15 mg buprenorfin och avger 15 mikrogram buprenorfin per timme.

Buprenorphine Sandoz 20 mikrog/timme depotplåster:

Varje depotplåster om 25 cm² innehåller 20 mg buprenorfin och avger 20 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 5 µg/h”

”Buprenorphinum 10 µg/h”

”Buprenorphinum 15 µg/h”

”Buprenorphinum 20 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 år och uppåt

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

Buprenorphine Sandoz ska inte användas vid 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.

Buprenorphine Sandoz -dosen kan titreras upp efter tre dagar, när maximal effekt av given dos uppnåtts. 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 dos på 40 mikrogram/timme. 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 mikrog/timme depotplåster) och vid behov fortsätta ta kortverkande smärtstillande läkemedel (se avsnitt 4.5) under titreringen.

Behandlingstid

Buprenorphine Sandoz bör 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 bör noggrann och regelbunden övervakning ske (om det behövs med avbrott i behandlingen) för att fastställa om ytterligare behandling krävs och i så fall i vilken omfattning.

Avslutning av behandlingen

Den smärtstillande effekten varar en tid efter att plåstret har tagits bort, medan koncentrationen av buprenorfin i serum gradvis minskar. Detta bör man ta hänsyn till om man planerar att behandlingen med Buprenorphine Sandoz ska följas av behandling med någon annan opioid. Som en huvudregel bör 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 patientgrupper

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 bör patienter med leverinsufficiens övervakas noggrant under behandling med Buprenorphine Sandoz.

Patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion kan ackumulera buprenorfin under behandling med Buprenorphine Sandoz. Man bör då överväga alternativ behandling, och Buprenorphine Sandoz ska användas med försiktighet, om över huvud taget, på sådana patienter.

Eftersom CYP3A4-hämmare kan öka koncentrationen av buprenorfin (se avsnitt 4.5), bör 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.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för buprenorfin depotplåster till barn och ungdomar 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 att bäras i 7 dagar. Plåstret får inte delas eller klippas i bitar.

Applicering av plåstret

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 helt hårfri hudyta. Om en sådan plats inte finns bör huden på platsen klippas med sax, inte rakas.

Om applikationsplatsen måste rengöras ska detta endast göras med rent vatten. Tvål, alkohol, olja, lotioner och slipande produkter får ej användas. Huden måste vara torr innan plåstret appliceras. Plåstret ska appliceras omedelbart efter uttagning från den förslutna påsen. När skyddslagret 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.

Att bada, duscha eller simma ska inte påverka plåstret. Om plåstret lossnar ska ett nytt sättas på och bäras i 7 dagar.

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

Patienter som bär plåstret bör 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 med potentiell eller pågående kraftigt försämrad funktion hos andningscentrum och andningsfunktion

- Patienter som behandlas eller har behandlats med MAO-hämmare under de senaste två veckorna (se avsnitt 4.5)
- Patienter som lider av myasthenia gravis
- Patienter som lider av delirium tremens.

4.4 Varningar och försiktighet

Buprenorfin depotplåster bör användas med särskild försiktighet hos patienter med akut alkoholförgiftning, skallskada, chock, nedsatt medvetandegrad av okänd orsak, intrakraniella lesioner eller ökat intrakraniellt tryck samt hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Buprenorfin kan sänka kramptröskeln hos patienter med anamnes på krampanfall.

Signifikant andningsdepression har associerats med buprenorfin, särskilt vid intravenös administrering. Ett antal dödsfall på grund av överdos har inträffat när missbrukare använt buprenorfin intravenöst, oftast tillsammans med benzodiazepiner.

Ytterligare dödsfall på grund av överdos har rapporterats då etanol och benzodiazepiner har använts i kombination med buprenorfin (se avsnitt 4.5).

Risker med samtidig användning av sedativa läkemedel såsom benzodiazepiner eller liknande läkemedel:

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

Patienterna ska följas noga med avseende på tecken och symtom på andningsdepression och sedering. I detta avseende är det starkt rekommenderat att informera patienten och dess omgivning om 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.

Tolerans och opioidbrukssyndrom (missbruk och beroende)

Tolerans, fysiskt och psykologiskt beroende samt opioidbrukssyndrom ("opioid use disorder", OUD) kan utvecklas vid upprepad administrering av opioider som Buprenorphine Sandoz. Upprepad användning av Buprenorphine Sandoz kan leda till opioidbrukssyndrom. En högre dos och längre behandlingstid med opioider kan öka risken för att utveckla opioidbrukssyndrom. Missbruk eller avsiktlig felanvändning av Buprenorphine Sandoz kan leda till överdosering och/eller dödsfall. Risken för att utveckla opioidbrukssyndrom är förhöjd hos patienter med en personlig anamnes eller familjeanamnes (föräldrar eller syskon) på drogberoende (inklusive alkoholberoende), hos patienter som använder tobak eller hos patienter med andra psykiska sjukdomar i anamnesen (t.ex. egentlig depression, ångest och personlighetsstörningar).

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 rådas att kontakta läkare.

Patienterna ska övervakas för tecken på drogsökande beteende (t.ex. för tidiga önskemål om påfyllning). Detta inkluderar en genomgång av opioider och psykoaktiva läkemedel (som bensodiazepiner) som används samtidigt. Hos patienter med tecken och symtom på opioidbrukssyndrom ska konsultation med en beroendespecialist övervägas.

Utsättningssymtom (abstinenssyndrom)

Kronisk användning av buprenorfin kan leda till utveckling av fysiskt beroende. Om utsättningssymtom (abstinenssyndrom) inträffar är de i allmänhet lindriga, börjar efter två dagar och kan pågå i upp till två veckor. Abstinenssymtomen innefattar oro, ångest, nervositet, sömnlöshet, hyperkinesi, tremor och gastrointestinala störningar.

Sömnrelaterade andningsproblem

Opioider kan orsaka sömnrelaterade andningsproblem inklusive central sömnapné (CSA) och sömnrelaterad hypoxemi. Opioider ökar risken för CSA på ett dos-relaterat sätt. Överväg minskning av den totala opioddosen hos patienter med CSA.

Buprenorfin depotplåster rekommenderas ej för smärtlindring omedelbart postoperativt eller i andra situationer som kännetecknas av ett smalt terapeutiskt fönster eller snabbt varierande behov av smärtlindring.

Kontrollerade studier på människor och djur tyder på att buprenorfin är mindre beroendeframkallande än rena agonistanalgetika. Hos människor har endast begränsade euforiska effekter observerats med buprenorfin.

Buprenorfin depotplåster ska inte användas vid högre doser än de rekommenderade.

Patienter med feber eller som utsätts för extern värme

Patienter som bär plåstret bör uppmanas att undvika att exponera applikationsområdet för externa värmekällor, exempelvis värmedynor, elektriska värmefiltar, värmelampor, bastu, heta bad, uppvärmda vattensängar och dylikt, eftersom detta kan leda till att absorptionen av buprenorfin ökar. Vid behandling av patienter med feber bör man vara medveten om att feber också kan öka absorptionen, vilket kan leda till ökade plasmakoncentrationer av buprenorfin och därmed ökad risk för biverkningar.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga 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).

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 en förstärkt buprenorfinverkan.

Studier med CYP3A4-hämmaren ketokonazol gav inga kliniskt relevanta ökning av högsta plasmakoncentration (C_{max}) eller total (AUC) buprenorfinexponering efter administrering av buprenorfin depotplåster med ketokonazol jämfört med buprenorfin depotplåster ensamt.

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

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

Farmakodynamiska interaktioner

Buprenorfin depotplåster ska användas med försiktighet tillsammans med:

- Sedativa läkemedel såsom benzodiazepiner eller liknande läkemedel:
Samtidig användning av opioider med sedativa läkemedel såsom benzodiazepiner eller liknande läkemedel ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och död på grund av additiva CNS-depressiva effekten. Begränsa dosering och duration av samtidig användning (se avsnitt 4.4).
- Andra centralnervöst hämmande substanser: andra opioidderivat (analgetika och hostdämpande medel innehållande t.ex. morfin, dextropropoxifen, kodein, dextrometorfan eller noskapin). Vissa antidepressiva, sederande H1-receptorantagonister, alkohol, anxiolytika, neuroleptika, klonidin och relaterade 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 my-receptoragonist. I kliniska studier av buprenorfin depotplåster, där patienter som fick rena my-agonistopioider (upp till 90 mg morfin oralt eller morfinekvalenter oralt per dag) överfördes till buprenorfin depotplåster, förekom inga rapporter om abstinenssyndrom eller opioidabstinens under övergången från den ursprungliga opioiden till buprenorfin depotplåster (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Uppgifter saknas från behandling av gravida kvinnor med buprenorfin depotplåster. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människor är okänd. 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 neonatal abstinenssyndrom.

Därför bör Buprenorphine Sandoz inte användas under graviditet eller av kvinnor i fertil ålder som ej använder adekvat preventivmedel.

Amning

Buprenorfin utsöndras i bröstmjolk. Studier av råttor har visat att buprenorfin kan hämma mjölkutsöndringen. Tillgängliga farmakodynamiska / toxikologiska djurdata har visat utsöndring av buprenorfin i bröstmjolk (se avsnitt 5.3). Därför bör användning av Buprenorphine Sandoz under amning undvikas.

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Buprenorfin depotplåster har en stor inverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Även då det används enligt anvisningarna kan buprenorfin depotplåster påverka patientens reaktioner i en sådan utsträckning att trafiksäkerheten och förmågan att handha maskiner kan försämrats. Detta gäller särskilt i början av behandlingen och i samband med andra centralt verkande medel, såsom alkohol, lugnande medel, sedativa och hypnotika. Läkaren bör ge en individuell rekommendation. En allmän restriktion är inte nödvändig i de fall då en stabil dos används.

Patienter som påverkas, och upplever biverkningar (t.ex. yrsel, dåsigheit och dimsyn) under behandlingens insättande eller titrering till en högre dos, bör inte framföra fordon eller använda maskiner. Detta gäller också i åtminstone 24 timmar efter plåstret har tagits bort.

4.8 Biverkningar

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

Följande biverkningar har uppträtt:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

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

Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

MedDRA-klassificering av organsystem	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)
Immunsystemet			överkänslighet	anafylaktiska reaktioner		anafylaktoida reaktioner
Metabolism och nutrition		anorexi		dehydrering		
Psykiska störningar		förvirring, depression, sömnlöshet, nervositet, ångest	affektlabilitet, sömnlöshet, rastlöshet, agitation, euforiskt stämningsslag, hallucinationer, minskad libido, mardrömmar, aggression	psykotisk störning	läkemedelsberoende, humörsvängningar	depersonalisering
Centrala och perifera nervsystemet	huvudvärk, yrsel, sömnhet	tremor	sedering, smakförvrängning, dysartri, hypoestesi minnesnedsättning, migrän,	balansrubbningar, talstörningar	ofrivilliga muskelsammandragningar	krampanfall

			synkope, onormal koordination, nedsatt koncentration sförmåga, parestesi			
Ögon			ögontorrhet, dimsyn	synrubbning , ögonlocks- ödem, mios		
Öron och balansorgan			tinnitus, vertigo		öronsmärta	
Hjärtat			palpitationer, takykardi	angina pectoris		
Blodkärl			hypotoni, cirkulations- kollaps, hypertoni, rodning	vasodilatatio n, ortostatisk hypotoni		
Andnings- vägar, bröstkorg och mediastinu m		andnöd	hosta, pipande andning, hicka	andnings- depression, andningssvi kt, förvärrad astma, hyperventi- lering, rinit		
Magtarm- kanalen	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,	ansiktsöde m	pustler, blåsor	kontakt- dermatit, missfärgning av applikations- ställe
Muskulo- skeletala systemet och bindväv		muskel- svaghet	myalgi, muskelspasm er			
Njurar och urinvägar			urin- inkontinens, urinretention, fördröjd uriner			
Reprodukti onsorgan och bröstkörtel				erektil dysfunktion, sexuell dysfunktion		
Allmänna symtom	reaktion på applikations	trötthet, asteni,	uttröttnings, pyrexia,	influenza- liknande		neonatalt abstinens-

och/eller symtom vid administreringsstället	platsen inklusive erytem, ödem, klåda, utslag	perifierat ödem	stelhet, ödem, abstinenssymptom, utslag på applikationsplatsen*, bröstsmärta	sjukdom		syndrom
Undersökningar			ökning av alaninaminotransferas, viktminskning			
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer			olycksfall, fallskador			

* I vissa fall kan fördröjda lokala allergiska reaktioner uppträda med tydliga tecken på inflammation. I sådana fall ska behandlingen med Buprenorphine Sandoz avslutas.

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 uppvisar en låg risk för fysiskt beroende. Efter avslutad behandling med buprenorfin depotplåster är det mindre sannolikt att abstinenssymtom 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 buprenorfin depotplåster kan abstinenssymtom som liknar dem som uppträder vid opioidabstinens dock inte uteslutas helt. Abstinenssymtomen innefattar oro, 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: [HYPERLINK "http://www.fimea.fi"](http://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, seder, dåsighet, illamående, kräkningar, kardiovaskulär kollaps och uttalad mios.

Behandling

Ta bort eventuella plåster från patientens hud. Upprätta och upprätthåll öppna luftvägar, understöd eller kontrollera respirationen 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 -opioid agonister. Börja med de vanliga doserna vid behandling med kontinuerlig intravenös naloxon men höga doser kan vara nödvändigt.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Analgetika, opioider
ATC-kod: N02AE01

Verkningsmekanism

Buprenorfin är en partiell opioidagonist som verkar på μ -opioidreceptorn. Den har också antagonistisk aktivitet på kappa-opioidreceptorn.

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. Buprenorfin depotplåster visade en kliniskt signifikant minskning av smärtan (cirka 3 poäng på BS-11-skalan) och signifikant bättre smärktroll jämfört med placebo.

En långtids öppen uppföljningsstudie (n=384) har också genomförts med patienter med icke-malign smärta. Med 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 %. 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.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Varje depotplåster ger en stabil tillförsel av buprenorfin i upp till sju dagar. Steady state uppnås under den första applikationen. Efter borttagande av Buprenorphine Sandoz minskar buprenorfin-koncentrationen med cirka 50 % på 12 timmar (mellan 10 och 24 timmar).

Absorption

Efter applikation av Buprenorphine Sandoz diffunderar buprenorfin från depotplåstret genom huden. I kliniska farmakologiska studier uppgick mediantiden för att buprenorfin depotplåster 10 mikrogram/timme skulle tillföra detekterbara buprenorfin-koncentrationer (25 pikogram/ml) till cirka 17 timmar. Analys av residualbuprenorfin 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. Buprenorfin-koncentrationerna förblir relativt konstanta under den 7 dagar långa användning av plåstren.

Applikationsplats:

En studie av friska försökspersoner visade att den farmakokinetiska profilen för buprenorfin som tillfördes via buprenorfin depotplåster 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 interkostala mellanrummet). Absorptionen varierar till viss del beroende på applikationsområdet 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 av friska försökspersoner som fick buprenorfin depotplåster upprepade gånger på samma plats observerades en nästan fördubblad exponering med en 14 dagar lång viloperiod. Av detta skäl rekommenderas en rotation av applikationsplatserna, 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 ej att direkta värmekällor, såsom varmvattenflaskor, värmedynor eller elektriska filter, appliceras direkt på plåstret (se avsnitt 4.4). En värmedyna som placerades på depotplåster-platsen omedelbart efter borttagning av plåstret ändrade inte absorptionen från depån i huden.

Distribution

Det föreligger bevis för enterohepatisk recirkulation.

Studier på icke-dräktiga och dräktiga råttor har visat att buprenorfin passerar över 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 uppvisat 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 återspeglar den stora distributionsvolymen och lipofiliteten för den aktiva substansen. 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 applikation av buprenorfin depotplåster är försumbar. Efter transdermal applicering elimineras buprenorfin via hepatiske metabolism med efterföljande biliär och renal eliminering av lösliga metaboliter. Den hepatiske metabolismen, via CYP3A4 och UGT1A1/1A3 enzymerna, leder till två huvudmetaboliter, norbuprenorfin respektive buprenorfin 3-O-glukuronid. Norbuprenorfin glukuronideras före eliminering. Buprenorfin elimineras även via faeces. I en studie på postoperativa patienter visade sig den totala elimineringen av buprenorfin vara cirka 55 l/h.

Norbuprenorfin är den enda kända aktiva metaboliten av buprenorfin.

Effekter av buprenorfin på farmakokinetiken för andra aktiva substanser

Baserat på *in vitro*-studier i humana mikrosomer och hepatocyter, har buprenorfin inte någon potential för att hämma metabolism som katalyseras av CYP450-enzymerna CYP1A2, CYP2A6 och CYP3A4 vid de koncentrationer som uppnås vid användning av Buprenorphine Sandoz 20 mikrog/timme depotplåster. 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 fosterutveckling hos råttor och kaniner som använde buprenorfin kunde man inte observera någon fostertoxicitet. I en toxikologisk studie på råttor med buprenorfin före och efter födsel hade ungarna en dödlighet, minskad kroppsvikt och samtidigt hade mamman en mindre matkonsumtion och kliniska tecken.

Genotoxicitet

En standarduppsättning genotoxicitetstester indikerade att buprenorfin inte är genotoxiskt.

Karcinogenicitet

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

Systemisk toxicitet och hudtoxicitet

I toxicitetsstudier med en dos och upprepad dosering på råtta, kanin, marsvin, hund och minigris, orsakade buprenorfin depotplåster minimala eller inga oönskade systemiska händelser, 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

Skyddsskikt (tas bort innan plåstret appliceras):

Silikoniserad PET-film

Häftskikt (innehållande buprenorfin):

Levulinsyra

Oleyloleat

Povidon K90

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

Separerande film (mellan häftskikten med och utan buprenorfin):

PET-film

Häftskikt (utan buprenorfin):

Akrylatlim

Baksidesskikt (med printad text):

Polyuretan-film

Trycksvärta

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 påse, som består av PET/Alu/PE.

Kartonger innehållande 1, 2, 3, 4, 5, 8, 10, 12 eller 20 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 klubbiga 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

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 15.04.2016
Datum för den senaste förnyelsen: 04.02.2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

16.12.2024