

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

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

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi resoribletti sisältää 39,90 mg laktoosia.

Yksi resoribletti sisältää 0,18 mg natriumia.

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

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

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi resoribletti sisältää 79,80 mg laktoosia.

Yksi resoribletti sisältää 0,36 mg natriumia.

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

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

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi resoribletti sisältää 159,60 mg laktoosia.

Yksi resoribletti sisältää 0,72 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Resoribletti

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

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

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

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

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

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

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

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

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon tulee tapahtua opioidiriippuvuuden hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Ennen hoidon aloittamista huomioon otettavat varotoimet

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

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

Annostus

Hoidon aloitus

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

Annostelun sovittaminen ja ylläpitohoito

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

Annostus harvemmin kuin kerran päivässä

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

Lääkityksen lopettaminen

Kun tyydyttävä vakiintunut tila on saavutettu ja jos potilas suostuu, annosta voidaan vähentää asteittain pienemmäksi ylläpitoannokseksi; joissakin sopivissa tapauksissa hoito voidaan lopettaa. Resoribletteja on saatavissa 2 mg/0,5 mg:n ja 8 mg/2 mg:n vahvuisina, jolloin annoksen pienentäminen on mahdollista. Potilaille, jotka tarvitsevat pienemmän buprenorfiiniannoksen, voidaan käyttää 0,4 mg:n buprenorfiiniresoribletteja. Relapsimahdollisuuden vuoksi potilaiden seuranta on tarpeen lääkeshoidon päättymisen jälkeen.

Erityiset potilasryhmät

Iäkkäät

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

Maksan vajaatoiminta

Ennen hoidon aloitusta suositellaan tehtäväksi maksan toimintakokeet ja että mahdollinen virushepatiitti dokumentoidaan. Potilailla, joilla on viruksen aiheuttama maksatulehdus, joilla on käytössään samanaikaisia lääkevalmisteita (ks. kohta 4.5) ja/tai joiden maksan toiminta on heikentynyt, maksavaurion vaara on suurentunut. Maksan toiminnan säännöllinen seuranta on suositeltavaa (ks. kohta 4.4).

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

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Pediatriset potilaat

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

Antotapa

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Vaikea hengityksen vajaatoiminta

Vaikea maksan vajaatoiminta

Akuutti runsas alkoholin käyttö tai *delirium tremens*.

Opioidiantagonistien (naltreksoni, nalmefeeni) samanaikainen anto alkoholi- tai opioidiriippuvuuden hoitoon.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoimet

Väärinkäyttö

Buprenorfiinia voi väärinkäyttää samalla tavoin kuin muita laillisia tai laittomia opioideja. Väärinkäytön riskejä ovat mm. yliannostus, veren välityksellä leviävien tai paikallisten ja systeemisten infektioiden lisääntyminen, hengityslama ja maksavauriot. Buprenorfiinin väärinkäyttö jonkun muun kuin tarkoitetun potilaan toimesta luo lisäriskin uusista huumeiden käyttäjistä, joille buprenorfiini on pääasiallinen väärinkäytön kohde. Näin voi käydä, jos lääkevalmiste joutuu laittomille markkinoille joko suoraan tarkoitetun potilaan kautta tai jos sitä ei ole suojattu varkauksilta.

Riittämätön buprenorfiini/naloksonihoito voi johtaa siihen, että potilas väärinkäyttää lääkettä, jolloin seurauksena voi olla yliannostus tai hoidon keskeytyminen. Liian pientä buprenorfiini/naloksoniannosta käyttävä potilas voi jatkaa vieroitusoireiden itsehoitoa opioideilla, alkoholilla tai muilla rauhoittavilla/unilääkkeillä, kuten bentsodiatsepiineilla.

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

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

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

Potilaita on seurattava tarkkaan hengityslaman ja sedaation merkkien ja oireiden varalta. On erittäin suositeltavaa neuvoa potilasta ja hänen läheisiään tarkkailemaan näitä oireita (ks. kohta 4.5).

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

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

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

Uneen liittyvät hengityshäiriöt

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

Keskushermoston lamaantuminen

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

Serotoniinioireyhtymä

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

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

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

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

Riippuvuus

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

Hepatiitti ja maksasairaudet

Opioidi riippuvaisilla on raportoitu akuutteja maksavaurioita sekä kliinisissä tutkimuksissa että valmisteiden markkinoille tulon jälkeisissä haittavaikutusraporteissa. Raportoidut poikkeavuudet vaihtelevat ohimenevästä, oireettomasta maksan transaminaasiarvojen kohoamisesta maksan toimintahäiriöön, maksanekroosiin, hepatorenaaliseen oireyhtymään, hepaattiseen enkefalopatiaan ja kuolemaan. Monissa tapauksissa syynä tai lisätekijänä voi olla aiempi mitokondrioiden toiminnan heikkeneminen (geneettinen sairaus, maksaentsyymien poikkeama, B- tai C-hepatiittivirusinfektio, alkoholin väärinkäyttö, anoreksia, muiden mahdollisesti maksatoksisien lääkeaineiden käyttö) ja jatkuva lääkkeen käyttö injektiona. Nämä taustatekijät pitää ottaa huomioon ennen buprenorfiinin/naloksonin määräämistä sekä hoidon aikana.

Maksasairautta epäiltäessä tarvitaan biologisia ja etiologisia lisäselvityksiä. Löydöksistä riippuen lääkehoito joudutaan mahdollisesti keskeyttämään varoen, jotta vältettäisiin vieroitusoireiden ilmaantuminen ja väärinkäyttöön palaaminen. Jos hoitoa jatketaan, maksan toimintaa pitää seurata tarkasti.

Opioidivieroitusoireyhtymän paheneminen

Buprenorfiini/naloksoni-hoitoa aloitettaessa lääkärin pitää ottaa huomioon, että buprenorfiini on osittainen agonisti ja että se voi saada opioidi riippuvaisilla potilailla aiheuttaa vieroitusoireita, erityisesti jos sitä annetaan potilaalle alle 6 tunnin kuluttua viimeisestä heroiinin tai muun lyhytvaikutteisen opioidin käyttökerrasta, tai jos sitä annetaan alle 24 tunnin kuluttua viimeisestä metadoniannoksesta. Potilaita pitää seurata tarkkaan siirtymäjaksolla buprenorfiinista tai metadonista buprenorfiini/naloksoni-hoitoon, sillä vieroitusoireita on ilmoitettu esiintyneen. Vieroitusoireiden aikaansaamisen välttämiseksi hoito buprenorfiinilla/naloksonilla pitää aloittaa vasta, kun vieroitusoireista on selkeää ja objektiivista näyttöä (ks. kohta 4.2).

Vieroitusoireet voivat liittyä myös liian pieneen annokseen.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminnan vaikutusta buprenorfiinin ja naloksonin farmakokinetiikkaan arvioitiin markkinoille tulon jälkeisessä tutkimuksessa. Koska buprenorfiini ja naloksoni metaboloituvat suuressa määrin, buprenorfiinin ja naloksonin pitoisuudet plasmassa olivat kerta-annoksen jälkeen suuremmat keskivaikeaa ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Potilaita on seurattava naloksoni- ja/tai buprenorfiinipitoisuuden suurenemisen aiheuttamien opioidivieroitusoireiden ja toksisuuden ja yliannostuksen oireiden ja löydösten varalta. Buprenorphine/Naloxone G.L. Pharma resoriblettien käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.3 ja 5.2). Buprenorfiinin/naloksonin käyttö on vasta-aiheista vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten kautta poistuminen saattaa viivästyä, sillä annetusta annoksesta 30 % eliminoituu munuaisten kautta. Buprenorfiinin metaboliitit kertyvät potilailla, joilla on munuaisten vajaatoimintaa. Varovaisuutta on syytä noudattaa, kun lääkettä annetaan potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma <30 ml/min). (Ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Käyttö nuorilla (15≤18-vuotiaat)

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

CYP 3A:n estäjät

CYP3A4-entsyymejä estävät lääkevalmisteet voivat suurentaa buprenorfiinin pitoisuuksia.

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

Opioidien antamiseen liittyvät yleiset varoitukset

Opioidit voivat aiheuttaa ortostaattista hypotensiota jalkeilla olevilla potilailla.

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

Opioideja on käytettävä varoen potilaille, joilla on hypotensio, eturauhasen liikakasvua tai virtsaputken ahtauma.

Opioidien aiheuttama mioosi, tajunnan tason muutokset tai kipuaistimuksen muutokset taudin oireina saattavat haitata potilaan arviointia tai vaikeuttaa diagnoosin tekemistä tai samanaikaisen sairauden kliinistä arviointia.

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

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

Opioideja on annettava varoen iäkkäille tai heikkokuntoisille potilaille.

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

Buprenorphine/Naloxone G.L. Pharma sisältää laktoosia.

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

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

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Buprenorphine/Naloxone G.L. Pharma -valmistetta ei pidä käyttää samanaikaisesti seuraavien aineiden kanssa:

- alkoholijuomat tai alkoholia sisältävät lääkkeet, sillä alkoholi vahvistaa buprenorfiinin sedatiivista vaikutusta (ks. kohta 4.7).

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

- Rauhoittavat lääkkeet, kuten bentsodiatsepiinit ja sen kaltaiset lääkkeet:

Additiivisen keskushermostoa lamaavan vaikutuksen vuoksi opioidien ja sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja vastaavanlaisten lääkkeiden samanaikainen käyttö lisää sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman riskiä. Annostusta ja samanaikaisen hoidon kestoa on rajoitettava (ks. kohta 4.4). Potilaita pitää varoittaa siitä, että tämän valmisteiden kanssa on äärimmäisen vaarallista ottaa itsehoitona lääkemääräysten ulkopuolisia bentsodiatsepiinejä, ja heitä pitää kehottaa käyttämään bentsodiatsepiinejä samanaikaisesti tämän lääkevalmisteiden kanssa ainoastaan lääkärin ohjeiden mukaan (ks. kohta 4.4).

- O muut keskushermostoa lamaavat lääkkeet, muut opioidijohdannaiset (esim. metadoni, analgeetit ja yskänlääkkeet), eräät masennuslääkkeet, väsyttävät H1-reseptoriantagonistit, barbituraatit, muut anksiolyytit kuin bentsodiatsepiinit, neuroleptit, klonidiini ja sen sukuiset aineet: nämä yhdistelmät voimistavat keskushermostolamaa. Vähentynyt valppaus saattaa heikentää vaarallisesti ajokykyä ja kykyä käyttää koneita.
- O lisäksi voi olla vaikeaa saada aikaan riittävää kivunlievitystä, kun annetaan vahvaa opioidiagonistia potilaille, jotka saavat buprenorfiinia/naloksonia. Siksi vahvan agonistin käyttöön liittyy yliannostuksen mahdollisuus, etenkin kun yritetään voittaa buprenorfiinin osittainen agonistivaikutus, tai kun buprenorfiinin plasmatasot alenevat.
- O naltreksoni ja nalmefeeni ovat opioidiantagonisteja, jotka voivat estää buprenorfiinin farmakologisia vaikutuksia. Samanaikainen käyttö buprenorfiinin/naloksonin kanssa on vasta-aiheista, koska mahdollinen vaarallinen yhteisvaikutus voi saada aikaan äkillisesti alkavan, pitkittyneen ja voimakkaan vieroitusoireyhtymän (ks. kohta 4.3).
- O CYP3A4:n estäjät: yhteisvaikutustutkimuksessa, jossa tutkittiin buprenorfiinin ja ketokonatsolin (voimakas CYP3A4:n estäjä) yhteisvaikutusta, buprenorfiinin C_{max}-arvo kohosi noin 50 % ja AUC-arvo noin 70 %. Myös norbuprenorfiinin arvot kohosivat, mutta vähemmän. Buprenorphine/Naloxone G.L. Pharma -valmistetta saavia potilaita on tarkkailtava huolellisesti ja annosta on mahdollisesti pienennettävä samanaikaisen voimakkaan CYP3A4:n estäjän käytön yhteydessä (esim. proteaasiinestäjät kuten ritonaviiri, nelfinaviiri tai indinaviiri tai atsoli-sieni-infektiolääkkeet kuten ketokonatsoli tai itrakonatsoli, makrolidiantibiootit).
- O CYP3A4:n induktorit: CYP3A4:n induktorien ja buprenorfiinin samanaikainen käyttö voi alentaa buprenorfiinin plasmapitoisuuksia ja mahdollisesti heikentää opioidiriippuvuuden buprenorfiinihoidon onnistumista. Buprenorfiinia/naloksonia saavia potilaita on suositeltavaa valvoa tarkasti, jos potilaalle annetaan samanaikaisesti induktoreja (esimerkiksi fenobarbitaalia, karbamatsiiniä, fenytoiinia, rifampisiiniä). Buprenorfiinin tai CYP3A4:n induktorin annosta voi olla tarpeen muuttaa asianmukaisesti.
- O perustuen morfiinista saatuihin kokemuksiin, monoamiinioksidaasin estäjien (MAOI) samanaikainen käyttö voi lisätä opioidien vaikutuksia.
- O Serotonergiset lääkevalmisteet, kuten MAO:n estäjät, selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI), serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI) tai trisykliset masennuslääkkeet; näiden lääkkeiden samanaikainen käyttö suurentaa serotoniinioireyhtymän (joka voi olla hengenvaarallinen tila) riskiä (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Buprenorphine/Naloxone G.L. Pharma -valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa riittävästi tietoja. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kappale 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta.

Raskauden loppuvaiheessa buprenorfiiniannokset voivat aiheuttaa hengityslamaa vastasyntyneillä jopa lyhytaikaisen käytön jälkeen. Buprenorfiinin pitkäaikainen käyttö kolmen viimeisen raskauskuukauden aikana voi aiheuttaa vastasyntyneelle vieroitusoireyhtymän (esimerkiksi hypertonia, vastasyntyneen vapinaa, vastasyntyneen kiihtymystä, myoklonusta tai kouristuksia). Oireyhtymä alkaa yleensä vasta useita tunteja tai useita päiviä syntymän jälkeen.

Buprenorfiinin pitkän puoliintumisajan vuoksi raskauden päättyessä on harkittava vastasyntyneen useiden päivien ajan kestäväää seuranta, jotta voidaan estää vastasyntyneen lapsen hengityslama tai vieroitusoireyhtymä. Lisäksi lääkärin on arvioitava buprenorfiinin/naloksonin käyttö raskauden aikana.

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

Imetys

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

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa on osoitettu naaraiden hedelmällisyyden alenemista suurilla annoksilla (systeeminen altistus > 2,4 kertaa ihmisen altistuminen suurimmalla suositellulla annoksella 24 mg buprenorfiinia, perustuen AUC-arvoon). Ks. kohta 5.3.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Buprenorfiinilla/naloksonilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn silloin, kun sitä annetaan opioidiriippuvaisille potilaille. Valmiste saattaa aiheuttaa uneliaisuutta, huimausta tai heikentää ajattelukykyä, erityisesti hoitoa aloitettaessa ja annosta sovitettaessa. Yhdessä alkoholin tai keskushermostoa lamaavien aineiden kanssa otettuna vaikutus on todennäköisesti voimakkaampi (ks. kohdat 4.4 ja 4.5). Potilaita pitää varoittaa ajamisesta tai vaarallisten koneiden käytöstä siltä varalta, että buprenorfiini/naloksoni voi vaikuttaa heidän suorituskykyynsä.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuustiedoista

Yleisimmät hoidosta aiheutuneet haittavaikutukset, joita on raportoitu merkittävimpien kliinisten tutkimusten yhteydessä, olivat ummetus ja yleisesti vieroitusoireisiin liittyvät oireet (unettomuus, päänsärky, pahoinvointi, hikoilu ja kipu). Jotkin kouristuksia, oksentelua, ripulia ja kohonneita maksan toiminta-arvoja kuvaavat raportit arvioitiin vakaviksi.

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Taulukossa 1 on yhteenveto haittavaikutuksista, joita raportoitiin keskeisissä kliinisissä tutkimuksissa, joissa 342 potilasta 472 potilaasta (72,5 %) raportoi haittavaikutuksista, sekä valmisteen markkinoille tulon jälkeen ilmoitetuista haittavaikutuksista.

Jäljempänä lueteltujen haittavaikutuksien mahdollinen esiintymistiheys on määritetty seuraavasti: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$ - $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$ - $< 1/100$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 1: Hoitoon liittyvät haittavaikutukset, jotka raportoitiin buprenorfiinilla/naloksonilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa sekä markkinoille tulon jälkeisessä turvallisuus seurannassa

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

			Hyperglykemia Hyperlipidemia Hypoglykemia	
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	Unettomuus	Ahdistuneisuus Masentuneisuus Libidon heikentyminen Hermostuneisuus Poikkeavat ajatukset	Poikkeavat unet Agitaatio Apatia Depersonalisaatio Lääkeriippuvuus Euforia Vihamielisyys	Aistiharhat
<i>Hermosto</i>	Päänsärky	Migreeni Huimaus Hypertonia Tuntohäiriö Uneliaisuus	Amnesia Hyperkinesia Kouristuskohtaus Puhehäiriö Vapina	Maksaenkefalopatia Pyörtyminen
<i>Silmät</i>		Heikkonäköisyys Kyynelerityksen häiriö	Sidekalvontulehdus Mioosi	
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>				Kiertohuimaus
<i>Sydän</i>			Angina pectoris Bradykardia Sydäninfarkti Sydämentykytys Takykardia	
<i>Verisuonisto</i>		Hypertensio Vasodilaatio	Hypotensio	Ortostaattinen hypotensio
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>		Yskä	Astma Hengenahdistus Haukottelu	Bronkospasmi Hengityslama
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Ummetus Pahoinvointi	Vatsakipu Ripuli Dyspepsia Ilmavaivat Oksentelu	Suun haavaumat Kielen väriäytyminen	
<i>Maksa ja sappi</i>				Hepatiitti Akuutti hepatiitti Ikterus Maksakuolio Hepatorenaalinen oireyhtymä
<i>Iho ja ihonalainen kudos</i>	Voimakas hikoilu	Kutina Ihottuma Urtikaria	Akne Alopesia Hilseilevä ihotulehdus Kuiva iho Ihokyyhmy	Angioedeema
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>		Selkäkipu Nivelkipu Lihaskrampit Myalgia	Niveltulehdus	
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>		Virtsan poikkeavuus	Albuminuria Dysuria Hematuria	

			Munuaiskivet Virtsaretentio	
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>		Erektiohäiriö	Amenorrea Ejakulaatiohäiriöt Menorragia Metrorragia	
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Vieroitusoireyhtymä	Astenia Rintakipu Vilunväreet Kuume Huonovointisuus Kipu Perifeerinen turvotus	Hypotermia	Vastasyntyneen vieroitusoireyhtymä (ks. kohta 4.6)
<i>Tutkimukset</i>		Poikkeava maksan toimintakoe Painon aleneminen	Veren kreatiniinin kohoaminen	Transaminaasiarvojen suureneminen
<i>Vammat ja myrkytykset</i>		Vamma	Lämpöhalvaus	

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

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

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Oireet

Keskushermoston lamasta johtuva hengityslama on tärkein hoitoa vaativa oire yliannostustapauksissa, sillä se voi johtaa hengityksen pysähtymiseen ja kuolemaan. Uneliaisuus, heikkonäköisyys, mioosi, hypotensio, pahoinvointi, oksentelu ja/tai puheen häiriöt voivat myös olla yliannostuksen oireita.

Hoito

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

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

Buprenorfiini on osittainen opioididiagonisti/-antagonisti, joka sitoutuu aivojen μ - ja κ - (kappa) opioidireseptoreihin. Sen vaikutus opioidiriippuvuuden ylläpito-hoidossa perustuu sen hitaasti poistuviin vaikutuksiin μ -opioidireseptoreissa, mikä saattaa pitkäksi aikaa minimoida riippuvaisen potilaan lääkkeiden tarpeen. Opioididiagonistin kattovaikutus havaittiin kliinistä farmakologiaa selvittävässä tutkimuksessa opioidiriippuvaisilla henkilöillä.

Naloksoni on μ -opioidireseptorin antagonisti. Kun sitä annetaan normaaliannoksina suun kautta tai kielen alle opioidivieroitusoireita kokeville potilaille, naloksonilla on vain vähän tai ei lainkaan farmakologista vaikutusta johtuen sen lähes täydellisestä alkureitin metaboliasta. Kuitenkin, jos sitä annetaan laskimoon opioidiriippuvaisille henkilöille, Buprenorphine/Naloxone G.L. Pharma -valmisteesta oleva naloksoni aiheuttaa huomattavan opioidiantagonistivaikutuksen ja opioidivieroitusoireita, estäen siten suonensisäistä väärinkäyttöä.

Kliininen teho

Buprenorfiinin/naloksonin tehoa ja turvallisuutta käsittävät tiedot ovat pääosin peräisin vuoden pituisesta kliinisestä tutkimuksesta, johon kuului neljän viikon satunnaistettu buprenorfiinin/naloksonin, buprenorfiinin ja plasebon välinen kaksoissokkovertailu, jota seurasi 48 viikon pituinen buprenorfiinin/naloksonin turvallisuustutkimus. Tässä tutkimuksessa 326 heroini-riippuvaista potilasta satunnaistettiin saamaan joko buprenorfiinia/naloksonia 16 mg vuorokaudessa, 16 mg buprenorfiinia vuorokaudessa tai plaseboa. Jompaakumpaa aktiivihoidoa saamaan satunnaistetuilla koehenkilöillä aloitusannos oli 8 mg buprenorfiinia ensimmäisenä päivänä, jonka jälkeen toisena päivänä annettiin 16 mg buprenorfiinia (kaksi 8 mg:n tablettia). Kolmantena päivänä buprenorfiinia/naloksonia saamaan satunnaistetut siirtyivät saamaan yhdistelmätablettia. Henkilöt kävivät klinikalla päivittäin (maanantaista perjantaihin) annoksen ja tehon arvioinneissa. Viikonlopun annos annettiin mukaan kotiin. Tutkimuksen päätarkoitus oli arvioida buprenorfiinin ja buprenorfiinin/naloksonin tehoa yksittäin plaseboon verrattuna. Kolmesti viikossa kerättyistä virtsanäytteistä negatiivisia tutkimuksen ulkopuolisten opioidien suhteen oli prosentuaalisesti merkitsevästi enemmän sekä buprenorfiini/naloksoniryhmässä plaseboon verrattuna ($p < 0,0001$) että buprenorfiiniryhmässä plaseboon verrattuna ($p < 0,0001$).

Kaksoissokkoutetussa, kaksoisplaseboa käyttäneessä rinnakkaisryhmätutkimuksessa verrattiin buprenorfiinin etanoliliuosta puhtaaseen agonistiin aktiivisena vertailulääkkeenä; 162 koehenkilöä satunnaistettiin saamaan buprenorfiinin etanoliliuosta 8 mg/vrk kielen alle (annos on suunnilleen vastaava kuin 12 mg/vrk buprenorfiinia/naloksonia), tai kaksi suhteellisen pientä annosta aktiivista vertailulääkettä, joista toinen oli niin pieni annos, että se toimi vaihtoehtona lumelääkkeelle, 3–10 päivän aloitusvaiheen, 16 viikon ylläpito-vaiheen ja 7 viikon katkaisuhoidon ajan. Buprenorfiini sovitettiin ylläpitoannokseen kolmantena päivänä mennessä; aktiiviset vertailulääkkeet sovitettiin hitaammin. Perustuen hoidossa pysymiseen ja kolmesti viikossa kerättyjen virtsanäytteiden negatiivisuuteen tutkimuksen ulkopuolisten opioidien suhteen, buprenorfiini oli tehokkaampi kuin pienet annokset aktiivista vertailulääkettä pitämään

heroiiniriippuvaset hoidossa ja vähentämään heidän opioidien käyttöään hoidon aikana. Buprenorfiinin 8 mg vuorokaudessa suuruisen annoksen teho oli vastaava kuin kohtalaisella annoksella aktiivista vertailulääkettä, mutta samanarvoisuutta ei osoitettu.

5.2 Farmakokinetiikka

Buprenorfiini

Imeytyminen

Oraalisesti otettu buprenorfiini käy läpi alkureitin metabolian, N-dealkylaation ja glukurokonjugaation ohutsuolessa ja maksassa. Tämän vuoksi oraalinen antoreitti ei ole tälle lääkevalmisteelle sopiva.

Huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan 90 minuuttia sublinguaalisen annon jälkeen. Buprenorfiinin pitoisuudet plasmassa lisääntyivät annosta suurennettaessa, kun buprenorfiinia/naloksonia käytettiin sublinguaalisesti. Buprenorfiinin sekä C_{max}- että AUC-arvot kasvoivat, kun annos suureni (välillä 4–16 mg), vaikka kasvu olikin vähäisempää kuin suhteessa annoksen kokoon.

Taulukko 2. Buprenorfiinin farmakokineettiset parametrit

Farmakokineettinen parametri	Buprenorfiini/naloksoni 4 mg	Buprenorfiini/naloksoni 8 mg	Buprenorfiini/naloksoni 16 mg
C _{max} ng/ml	1,84 (39)	3,0 (51)	5,95 (38)
AUC ₀₋₄₈ tuntia ng/ml	12,52 (35)	20,22 (43)	34,89 (33)

Jakautuminen

Buprenorfiinin imeytymistä seuraa nopea jakautumisvaihe (jakautumisen puoliintumisaika 2–5 tuntia).

Biotransformaatio ja eliminaatio

Buprenorfiini metaboloituu 14-N-dealkylaation sekä kantamolekyylin ja dealkyloituneen metaboliitin glukurokonjugaation kautta. Kliiniset tiedot osoittavat, että CYP3A4-entsyymi saa aikaan buprenorfiinin N-dealkylaation. N-dealkyylibuprenorfiini on μ -opioidiagonisti, jolla on heikko luontainen aktiivisuus. Buprenorfiini eliminoituu bi- tai tri-eksponentiaalisesti ja sen puoliintumisaika plasmassa on keskimäärin 32 tuntia. Buprenorfiini eliminoituu glukurokonjugoitujen metaboliittien sappierityksen kautta pääasiassa (70 %) ulosteisiin, loppu eliminoituu virtsaan.

Naloksoni

Imeytyminen ja jakautuminen

Suonensisäisen annon jälkeen naloksoni jakautuu nopeasti (jakautumisen puoliintumisaika on ~4 minuuttia). Suun kautta otettuna naloksoni on tuskin mitattavissa plasmasta; buprenorfiinin/naloksonin kielen alle antamisen jälkeen plasman naloksonipitoisuudet ovat pienet ja laskevat nopeasti.

Biotransformaatio

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

Eriyiset potilasryhmät

Iäkkäät

Tietoja farmakokinetiikasta iäkkäillä potilailla ei ole.

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

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

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

Farmakokineettinen parametri	Lievä maksan vajaatoiminta (Child-Pugh luokka A) (n=9)	Keskivaikkea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh luokka B) (n=8)	Vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh luokka C) (n=8)
Buprenorfiini			
C _{max}	1,2-kertainen suurenema	1,1-kertainen suurenema	1,7-kertainen suurenema
AUC _{last}	Samaa luokkaa kuin verrokkiryhmässä	1,6-kertainen suurenema	2,8-kertainen suurenema
Naloksoni			
C _{max}	Samaa luokkaa kuin verrokkiryhmässä	2,7-kertainen suurenema	11,3-kertainen suurenema
AUC _{last}	0,2-kertainen pienenemä	3,2-kertainen suurenema	14,0-kertainen suurenema

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Buprenorfiinin ja naloksonin yhdistelmää on tutkittu akuuteissa ja toistuvan annon (enintään 90 vuorokautta rotilla) toksisuuskokeissa elämillä. Toksisuuden synergististä voimistumista ei ole havaittu.

Haittavaikutukset perustuivat opioidagonistin ja/tai antagonistin tunnettuun farmakologiseen vaikutukseen. Buprenorfiinihydrokloridin ja naloksonihydrokloridin yhdistelmä (4:1) ei ollut mutageeninen bakteerien mutaatiokokeessa (Ames-testi), eikä klastogeeninen sytogeneettisessä *in vitro* -kokeessa ihmisen lymfosyyteillä tai intravenoosissa mikronukleuskokeessa rotilla.

Oraalisella buprenorfiini/naloksoni-yhdistelmällä (suhde 1:1) tehdyissä lisääntymistutkimuksissa embryoletaalista vaikutusta todettiin rotilla kaikilla emoille toksisilla annoksilla. Pienin tutkittu annos oli 1 x buprenorfiinin ja 5 x naloksonin suurin ihmiselle tarkoitettu hoitoannos laskettuna mg/m² kohti. Kaniineilla ei havaittu kehitykseen kohdistuvaa toksisuutta emoille toksisilla annoksilla. Rotilla ja kaniineilla ei ole havaittu myöskään teratogeenisuutta. Buprenorfiinilla/naloksonilla ei ole tehty peri-postnataalista tutkimusta; suurien buprenorfiiniantosten antaminen suun kautta naarasrotille tiineyden ja imetyksen aikana johti kuitenkin vaikeaan synnytykseen (mahdollisesti buprenorfiinin sedatiivisen vaikutuksen vuoksi), vastasyntyneiden korkeaan kuolleisuuteen ja joidenkin neurologisten toimintojen lievään viivästyneeseen kehitykseen (oikaisurefleksi ja säpsähdysheijaste) vastasyntyneillä rotilla. Ravinnon kanssa rotille annettu buprenorfiini vähintään 500 ppm:n annoksina alensi hedelmällisyyttä, mikä todettiin naaraiden alentuneina hedelmöitymislukuina. Ravinnon yhteydessä annetulla 100 ppm:n annoksella (arvioitu altistus buprenorfiinille noin 2,4-kertainen ihmisen 24 mg:n buprenorfiini/naloksoni-annokseen nähden AUC-arvoon perustuen, naloksonin pitoisuudet rottien plasmassa olivat alle havaitsemisrajan) ei ollut haitallista vaikutusta naarasrottien hedelmällisyyteen.

Buprenorfiinin/naloksonin karsinogeenisuustutkimus tehtiin rotilla annoksilla 7, 30 ja 120 mg/kg/vrk, jotka vastaavat noin 3–75-kertaisesti ihmisen saamaa annosta perustuen 16 mg:n sublinguaaliseen annokseen ihmisellä, suhteutettuna pinta-alaan (mg/m²). Kaikissa annosryhmissä havaittiin hyvänlaatuisten kivesten välisolujen (Leydigin solujen) adenoomien tilastollisesti merkittävä lisääntyminen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko

OPA/Al/PVC//Al läpipainopakkaus.

Sisältää 7, 28, 49, 56 resoriblettiä.

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

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

2 mg/ 0,5 mg: 34995

4 mg/ 1 mg: 34996

8 mg/ 2 mg: 34997

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: {PP kuukausi VVVV}

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: { PP kuukausi VVVV}

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

08.04.2021