

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Buprefarm 5 mikrog/tunti depotlaastari
Buprefarm 10 mikrog/tunti depotlaastari
Buprefarm 15 mikrog/tunti depotlaastari
Buprefarm 20 mikrog/tunti depotlaastari
Buprefarm 25 mikrog/tunti depotlaastari
Buprefarm 30 mikrog/tunti depotlaastari
Buprefarm 40 mikrog/tunti depotlaastari

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

[5 mikrog/tunti:]

Yksi 6,25 cm² depotlaastari sisältää 5 mg buprenorfiinia ja vapauttaa sitä 5 mikrogrammaa tunnissa 7 päivän ajan.

[10 mikrog/tunti:]

Yksi 12,5 cm² depotlaastari sisältää 10 mg buprenorfiinia ja vapauttaa sitä 10 mikrogrammaa tunnissa 7 päivän ajan.

[15 mikrog/tunti:]

Yksi 18,75 cm² depotlaastari sisältää 15 mg buprenorfiinia ja vapauttaa sitä 15 mikrogrammaa tunnissa 7 päivän ajan.

[20 mikrog/tunti:]

Yksi 25 cm² depotlaastari sisältää 20 mg buprenorfiinia ja vapauttaa sitä 20 mikrogrammaa tunnissa 7 päivän ajan.

[25 mikrog/tunti:]

Yksi 31,25 cm² depotlaastari sisältää 25 mg buprenorfiinia ja vapauttaa sitä 25 mikrogrammaa tunnissa 7 päivän ajan.

[30 mikrog/tunti:]

Yksi 37,5 cm² depotlaastari sisältää 30 mg buprenorfiinia ja vapauttaa sitä 30 mikrogrammaa tunnissa 7 päivän ajan.

[40 mikrog/tunti:]

Yksi 50 cm² depotlaastari sisältää 40 mg buprenorfiinia ja vapauttaa sitä 40 mikrogrammaa tunnissa 7 päivän ajan.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depotlaastari

[5 mikrog/tunti:]

Suorakulmion muotoinen, vaaleanruskea laastari, jossa pyöristetyt kulmat ja merkinnät "Buprenorphin" ja "5 µg/h" sinisellä värillä.

[10 mikrog/tunti:]

Suorakulmion muotoinen, vaaleanruskea laastari, jossa pyöristetyt kulmat ja merkinnät "Buprenorphin" ja

“10 µg/h” sinisellä värillä.

[15 mikrog/tunti:]

Suorakulmion muotoinen, vaaleanruskea laastari, jossa pyöristetyt kulmat ja merkinnät “Buprenorphin” ja “15 µg/h” sinisellä värillä.

[20 mikrog/tunti:]

Suorakulmion muotoinen, vaaleanruskea laastari, jossa pyöristetyt kulmat ja merkinnät “Buprenorphin” ja “20 µg/h” sinisellä värillä.

[25 mikrog/tunti:]

Suorakulmion muotoinen, vaaleanruskea laastari, jossa pyöristetyt kulmat ja merkinnät “Buprenorphin” ja “25 µg/h” sinisellä värillä.

[30 mikrog/tunti:]

Suorakulmion muotoinen, vaaleanruskea laastari, jossa pyöristetyt kulmat ja merkinnät “Buprenorphin” ja “30 µg/h” sinisellä värillä.

[40 mikrog/tunti:]

Suorakulmion muotoinen, vaaleanruskea laastari, jossa pyöristetyt kulmat ja merkinnät “Buprenorphin” ja “40 µg/h” sinisellä värillä.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

Buprefarm ei sovi akuutin kivun hoitoon.

Buprefarm on tarkoitettu aikuisille.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Vähintään 18-vuotiaat potilaat:

Aloitusannoksena tulee käyttää pienintä Buprefarm-annosta (Buprefarm 5 mikrog/tunti depotlaastari). Potilaan aiempi opioidien käyttö (ks. kohta 4.5), nykyinen yleiskunto ja lääketieteellinen terveydentila on otettava huomioon.

Titraus

Buprefarm-hoidon aloitusvaiheessa lyhytvaikutteinen analgeettinen lisälääkitys voi olla tarpeellinen (ks. kohta 4.5) kunnes Buprefarm-hoidon analgeettinen teho saavutetaan.

Buprefarm-annostusta voidaan titrata suuremmaksi tarpeen mukaan 3 vuorokauden kuluttua, kun annoksen maksimivaikutus on saavutettu. Tämän jälkeen annosta voidaan titrata suuremmaksi potilaan kipulääkityksen lisäämistarpeen mukaan ja perustuen potilaan analgeettiseen vasteeseen.

Annosta suurennettaessa nykyinen laastari tulee korvata suuremmalla laastarilla tai laastareita tulee kiinnittää eri ihoalueille halutun annostuksen saavuttamiseksi. Laastareita ei suositella kiinnittävän enempää kuin kaksi kappaletta samanaikaisesti, eikä buprenorfiinin kokonaisannoksen tulisi ylittää 40 mikrog/tunti. Uutta laastaria ei tulisi kiinnittää samaan kohtaan iholla seuraavien 3-4 viikon aikana (ks. kohta 5.2). Potilaita tulee seurata huolellisesti ja säännöllisesti optimaalisen annostuksen ja hoidon keston arvioimiseksi.

Buprefarm-depotlaastari kiinnitetään iholle 7 vuorokauden välein.

Käyttöaika

Buprefarm-hoitoa ei milloinkaan tule käyttää pidempään kuin on ehdottoman välttämätöntä. Jos sairauden luonne ja vaikeusaste vaativat pitkäaikaista Buprefarm-hoitoa, potilasta on seurattava huolellisesti ja säännöllisesti (tauottamalla hoitoa tarpeen mukaan), jotta voidaan arvioida potilaan mahdollinen hoidon jatkamistarve ja annostus.

Hoidon lopettaminen

Laastarin irrottamisen jälkeen seerumin buprenorfiinipitoisuudet pienenevät vähitellen, joten kipua lievittävä teho säilyy jonkin aikaa. Tämä tulee ottaa huomioon, jos Buprefarm-hoidon jälkeen siirrytään muihin opioideihin. Yleisenä sääntönä muita opioideja ei tulisi ottaa käyttöön ennen kuin laastarin poistamisesta on kulunut 24 tuntia.. Tällä hetkellä muiden opioidien aloitusannoksista depotlaastarihoidon lopettamisen jälkeen on saatavilla tietoa vain rajallisesti (ks. kohta 4.5).

Siirtyminen muista opioideista

Buprefarm-valmistetta voidaan käyttää vaihtoehtona muiden opioidien sijasta. Tällöin potilaiden hoito tulee aloittaa pienimmällä saatavissa olevalla annoksella (Buprefarm 5 mikrog/tunti depotlaastari) ja lyhytvaikutteisten analgeettisten käyttöä (ks. kohta 4.5) tulee jatkaa titrausvaiheen aikana tarpeen mukaan.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Iäkkäiden potilaiden Buprefarm-annostusta ei tarvitse muuttaa.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminnasta kärsivien potilaiden Buprefarm-annostusta ei tarvitse muuttaa.

Maksan vajaatoiminta

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

Jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta, buprenorfiini voi kumuloitua elimistöön Buprefarm-hoidon aikana. Vaihtoehtoista hoitomuotoa tulisi harkita, ja näiden potilaiden Buprefarm-hoidossa on noudatettava varovaisuutta, tai hoito tulee välttää täysin.

Pediatriset potilaat

Buprefarm-hoidon turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiailla lapsilla ja nuorilla ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Buprefarm-depotlaastari on tarkoitettu transdermaaliseen käyttöön. Laastaria ei saa puolittaa tai jakaa pienempiin osiin.

Jos suojaussin sinetti on rikkoutunut, älä käytä laastaria.

Laastarin kiinnitys

Buprefarm kiinnitetään ärtymättömälle ja ehjälle iholle olkavarren ulkosyrjään, rintakehän yläosaan, yläselkään tai rintakehän sivuun. Sitä ei saa kiinnittää ihoalueelle, jolla on suuria arpia. Buprefarm kiinnitetään ihoalueelle, jolla on suhteellisen vähän tai tuskin lainkaan ihokarvoja. Jos tällaisia ihoalueita ei ole, kiinnityskohdan ihokarvat on leikattava pois saksilla. Niitä ei saa ajella.

Jos kiinnityskohta on puhdistettava, tulee siihen käyttää ainoastaan puhdasta vettä. Saippuaa, alkoholia,

öljyjä, emulsioita tai hankaavia välineitä ei saa käyttää. Ihon on oltava kuiva ennen laastarin kiinnitystä. Buprefarm on kiinnitettävä paikalleen välittömästi sinetöidyn pakkauksen avaamisen jälkeen. Suojakalvon poistamisen jälkeen depotlaastaria painetaan lujasti paikoilleen kämmenen avulla noin 30 sekunnin ajan. Kiinnitettäessä on varmistuttava siitä, että koko laastarin pinta pääsee kosketuksiin ihon kanssa, ja että etenkin reunat ovat hyvin kiinnittyneet. Jos laastarin reunat alkavat irrota ihosta, ne voidaan kiinnittää uudelleen siihen sopivalla ihoteipillä, jotta voidaan varmistua laastarin pysyvyydestä 7 vuorokauden ajan. Depotlaastari on tarkoitettu käytettäväksi yhtäjaksoisesti 7 vuorokauden ajan. Suihkussa käynnin, kylpemisen tai uimisen ei pitäisi vaikuttaa laastariin. Jos laastari irtoaa, on tilalle kiinnitettävä uusi laastari, jota käytetään 7 vuorokauden ajan.

4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille,
- opioidiriippuvaiset tai huumevieroitushoidossa olevat potilaat,
- tilanteet, joissa hengityskeskus ja hengitystoiminta ovat vaikeasti lamaantuneet tai saattavat lamaantua vaikeasti,
- MAO-estäjiä käyttävät potilaat, tai potilaat, jotka 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

Buprenorfiinin käytössä tulisi noudattaa erityistä varovaisuutta, jos potilaalla on akuutti alkoholimyrkytys, pään vamma, sokki, tuntemattomasta syystä johtuva tajunnan tilan aleneminen, kallonsisäisiä leesioita, kohonnut kallonsisäinen paine tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

Buprenorfiini voi alentaa kouristuskykyä potilailla, joilla on aiemmin esiintynyt kouristuskohtauksia.

Buprenorfiinin käyttöön on liittynyt merkittävää hengityslamaa, erityisesti laskimoannostelun yhteydessä. Useat yliannostustapaukset ovat johtaneet kuolemaan, kun huumeriippuvaiset henkilöt ovat käyttäneet buprenorfiinia suonensisäisesti, yleensä samanaikaisesti bentsodiatsepiinien kanssa. Myös etanolin, bentsodiatsepiinien ja buprenorfiinin yhteiskäytöstä johtuvia kuolemaan johtaneita yliannostuksia on raportoitu.

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.

Sedatiivisten lääkkeiden kuten bentsodiatsepiinien ja sen kaltaisten lääkkeiden samanaikaisen käytön aiheuttamat riskit:

Buprefarm ja sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja sen kaltaisten lääkkeiden, samanaikainen käyttö voi aiheuttaa sedaatiota, hengityslamaa, koomaa ja kuoleman. Näiden riskien vuoksi näitä sedatiivisia lääkkeitä voidaan määrätä samanaikaisesti vain sellaisille potilaille, joille muut hoitovaihtoehdot eivät sovi.

Jos potilaalle päätetään määrätä Buprefarm-valmistetta samanaikaisesti sedatiivisten lääkkeiden kanssa, on määrättävä pienin tehoava annos ja hoidon on oltava mahdollisimman lyhytkestoinen (ks. myös yleiset annossuositukset kohdassa 4.2).

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).

Koska CYP3A4-estäjät voivat nostaa buprenorfiinin pitoisuuksia (ks. kohta 4.5), CYP3A4-estäjiä saaneiden potilaiden Buprefarm-annostuksen titraus on suoritettava huolellisesti, koska näille

potilaille voi riittää myös pienempi annostus.

Buprenorfiinia ei suositella kivunlievitykseen välittömästi leikkauksen jälkeen tai muissa tilanteissa, joissa terapeutinen leveys on kapea tai kivunlievityksen tarve vaihtelee nopeasti.

Valvotut ihmis- ja eläintutkimukset osoittavat, että buprenorfiinilla on vähemmän taipumusta aiheuttaa riippuvuutta kuin puhtailla agonistikipulääkkeillä. Ihmisellä on havaittu rajallista euforisoivaa vaikutusta buprenorfiinin käytön yhteydessä. Tämä voi aiheuttaa jonkinlaista lääkevalmisteen väärinkäyttöä. Valmisteen määräämisessä on noudatettava varovaisuutta, jos valmistetta määrätään potilaille, joilla tiedetään tai epäillään olevan huumeiden tai alkoholin väärinkäyttöä tai vakava psyykkinen sairaus.

Buprenorfiinin pitkäaikainen käyttö voi aiheuttaa fyysistä riippuvuutta. Vieroitusoireet ovat esiintyessään yleensä lieviä, alkavat noin 2 vuorokauden kuluttua ja jatkuvat enintään 2 viikon ajan. Vieroitusoireita ovat agitaatio, ahdistuneisuus, hermostuneisuus, unettomuus, hyperkinesia, vapina ja ruuansulatuskanavan oireet.

Buprefarm-annossuosituksia ei saa ylittää.

Kuumepotilaat tai ulkoisille lämmönlähteille altistuminen:

Potilaita tulee kehottaa välttämään laastarin kiinnityskohdan altistamista ulkoisille lämmönlähteille, kuten lämpötyynyille, sähköhuoville, lämpölamppuille, saunalle, poreammeille, lämmitetyille vesisängyille jne., sillä tämä saattaa lisätä buprenorfiinin imeytymistä elimistöön. Kuumeisia potilaita hoidettaessa on muistettava, että myös kuume saattaa lisätä buprenorfiinin imeytymistä, mikä voi nostaa plasman buprenorfiinipitoisuuksia ja siten myös opioidien haittavaikutusten riskiä.

Serotoniinioireyhtymä

Buprefarm-valmisteen ja muiden serotonergisten lääkeaineiden, kuten MAO:n estäjien, selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI-lääkkeiden), serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjien (SNRI-lääkkeiden) tai trisyklisen 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 mielialan 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.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

Muiden aktiivisten aineiden vaikutus buprenorfiinin farmakokinetiikkaan:

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

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

Buprenorfiinin ja CYP3A4-entsyymi-indusoidijien välisiä yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Buprenorfiinin ja entsyymi-indusoidijien (kuten fenobarbitaalin, karbamatsepiinin, fenytoiinin ja rifampisiinin) samanaikainen käyttö saattaa johtaa puhdistuman suurenemiseen ja siten tehon

heikkenemiseen.

Jotkin yleisanestesia-aineet (esim. halotaani) ja muut lääkevalmisteet saattavat heikentää maksan verenkiertoa, mikä saattaa vähentää buprenorfiinin eliminoitumista maksan kautta.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset:

Buprenorfiinin käytössä tulee noudattaa varovaisuutta, jos käytössä on samanaikaisesti myös seuraavia aineita:

Muut keskushermoston toimintaa lamaavat aineet: muut opioidijohdannaiset (esim. morfiinia, dekstropropoksifeeniä, kodeiinia, dekstrometorfaania tai noskapiinia sisältävät kipu- ja yskänlääkkeet). Tiedetyt masennuslääkkeet, sedatiiviset H₁-reseptorin antagonistit, alkoholi, anksiolyytit, neuroleptit, klonidiini ja sen sukuiset aineet. Nämä yhdistelmät voimistavat keskushermoston toimintaa lamaavaa vaikutusta.

Sedatiiviset 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).

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 serotoniinireyhtymän (joka voi olla hengenvaarallinen tila) riskiä (ks. kohta 4.4).

Buprenorfiinin on kuvattu toimivan puhtaana myy-reseptorien agonistina, kun sitä käytetään tyypillisinä analgeettisina annoksina. Buprenorfiinin kliinisissä tutkimuksissa puhtaita myyopioidiagonisteja saaneet tutkimushenkilöt (enintään 90 mg morfiinia suun kautta tai tätä vastaavan lääkemäärän vuorokaudessa) siirtyivät buprenorfiinihoitoon. Tutkimuksissa ei ilmoitettu vieroitusoireita eikä opioidivieroituksen oireita tutkimushenkilöiden siirtyessä aiemmin käyttämästään opioidista buprenorfiinihoitoon (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Buprenorfiinin käytöstä raskauden aikana ei ole tietoa tai tieto on rajallista. 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 buprenorfiinia ei tule käyttää raskauden aikana, eikä hedelmällisessä iässä olevien naisten tule käyttää sitä ilman tehokasta ehkäisyä.

Imetys

Buprenorfiini erittyy ihmisen rintamaitoon. Rotilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että buprenorfiini saattaa estää maidonerityksen. Eläintutkimuksista saadut farmakodynamiikan/toksikologian tulokset ovat osoittaneet, että buprenorfiini erittyy maitoon (ks. kohta 5.3). Tämän vuoksi 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

Buprenorfiini vaikuttaa voimakkaasti ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Vaikka valmistetta käytettäisiin ohjeiden mukaisesti, buprenorfiini voi 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, kuten alkoholi, rauhoittavat lääkkeet, sedatiivit ja unilääkkeet. Lääkäri antaa suosituksen potilaskohtaisesti. Yleisluontoinen rajoitus ei ole tarpeen, jos potilaan annos on vakaa.

Jos lääke aiheuttaa potilaalle ei-toivottuja vaikutuksia (esim. huimausta, uneliaisuutta, hämärtynyttä näkökykyä) hoidon alussa tai annosta titrattaessa suuremmaksi, hän ei saa ajaa eikä käyttää koneita ennen kuin laastarin poistamisesta on kulunut vähintään 24 tuntia.

4.8 Haittavaikutukset

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

Seuraavia haittavaikutuksia on esiintynyt:

<u>Elinjärjestelmän</u> <u>aluokka</u> <u>MedDRA</u>	<u>Hyvin yleiset</u> ($\geq 1/10$)	<u>Yleiset</u> ($\geq 1/100$, <1/10)	<u>Melko harvinaiset</u> ($\geq 1/1\ 000$, <1/100)	<u>Harvinaiset</u> ($\geq 1/10\ 000$, <1/1\ 000)	<u>Hyvin harvinaiset</u> (<1/10\ 000)	<u>Tuntematon</u> (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
<u>Immuunijärjestelmä</u>			Yliherkkyys	Anafylaktinen reaktio		Anafylaktoidinen reaktio
<u>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</u>		Ruokahaluttomuus		Nestehukka		
<u>Psykkiset häiriöt</u>		Sekavuus, masentuneisuus, unettomuus, hermostuneisuus, ahdistuneisuus,	Unihäiriöt, levottomuus, agitaatio, euforinen mieliala, mielialan horjuvuus, hallusinaatiot, painajaiset, sukupuolivietin heikkeneminen Aggressiivisuus	Psykoottinen häiriö	Lääkeriippuvuus, mielialan vaihtelut	Depersonalisaatio
<u>Hermosto</u>	Päänsärky, huimaus, uneliaisuus	Vapina	Sedaatio, makuaisin muutokset, dysartria, hypestasia, muistin heikkeneminen, migreeni, pyörtyminen, epänormaali koordinaatio, keskittymisvaikeudet, parestesia	Tasapainohäiriöt, puhehäiriöt	Tahattomat lihassupistukset	Kouristukset
<u>Silmät</u>			Kuivat silmät, näön hämärtyminen	Näköhäiriöt silmäluomien turvotus, mioosi		
<u>Kuulo ja tasapainoelin</u>			Tinnitus, kierto huimaus		Korvakipu	

<u>Elinjärjestelmäluokka</u> <u>MedDRA</u>	<u>Hyvin yleiset</u> (≥1/10)	<u>Yleiset</u> (≥1/100, <1/10)	<u>Melko harvinaiset</u> (≥1/1 000, <1/100)	<u>Harvinaiset</u> (≥1/10 000, <1/1 000)	<u>Hyvin harvinaiset</u> (<1/10 000)	<u>Tuntematon</u> (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
<u>Sydän</u>			Sydämen tykytys, takykardia	Angina pectoris		
<u>Verisuonisto</u>			Hypotensio, verenkiertokollapsi, hypertensio, kasvojen punoitus	Vasodilaatio, ortostaattinen hypotensio		
<u>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</u>		Hengenahdistus	Yskä, hengityksen vinkuminen, hikka,	Hengityslama, hengitysvajaus, astman paheneminen, hyperventilaatio, riniitti		
<u>Ruoansulatuselimestö</u>	Ummetus Pahoinvointi, oksentelu	Vatsakipu, ripuli, dyspepsia, suun kuivuminen	Ilmavaivat	Dysfagia, ileus,		Divertikulii
<u>Maksa ja sappi</u>						Sappikivikohtaus
<u>Iho ja ihonalainen kudokset</u>	Kutina, punoitus	Ihottuma, hikoilu, eksanteema	Ihon kuivuminen, urtikaria, kosketusihottuma	Kasvojen turvotus	Märkäraakulat, vesikkelit	Kiinnityskohdan ihon värimuutos
<u>Luusto, lihakset ja sidekudos</u>		Lihashäikkous	Lihaskipu, lihasspasmit			
<u>Munuaiset ja virtsatie</u>			Virtsainkontinenssi Virtsaumpi, Virtsantulon viipyminen			
<u>Sukupuolielimet ja rinnat</u>				Erektiohäiriö, sukupuolitoimintojen häiriöt		
<u>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</u>	Kiinnityskohdan reaktiot ¹	Väsymys, asteniatilat, perifeerinen ödeema	Uupumus, kuume, jäykkyyttä, ödeema, lääkkeiden vieroitusoireet, kiinnityskohdan ihotulehdus*, rintakipu	Influenssan kaltaiset oireet		Vastasyntyneen lääkevieroitusoireyhtymä
<u>Tutkimukset</u>			Alaniiniaminotransferaasiarvojen nousu, laihtuminen			
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot			Tapaturmaiset vammat, kaatuminen			

* Joissakin tapauksissa esiintyi viivästyneitä paikallisia allergisia reaktioita, joihin liittyi voimakkaita tulehduksen merkkejä. Näissä tapauksissa buprenorfiinihoito tulee lopettaa.

¹ Näihin kuuluvat kiinnityskohdan punoitus, ödeema, kutina ja ihottuma.

Buprenorfiinin käytön yhteydessä fyysisen riippuvuuden riski on pieni. Vieroitusoireiden kehittyminen buprenorfiinihoidon 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). Pitkäaikaisen buprenorfiinin käytön jälkeen opioidivieroituksen kaltaisten vieroitusoireiden mahdollisuutta ei kuitenkaan voida täysin sulkea pois. Vieroitusoireita 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-haittasapainon 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: Mahdolliset laastarit on irrotettava 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. Naloksoni saattaa kuitenkin olla vähemmän tehokas buprenorfiinin vaikutusten kumoamisessa verrattuna muihin μ -opioidiagonisteihin. Hoito laskimonsisäisellä naloksonilla tulisi aloittaa tavallisin annostuksin, mutta korkea annostus voi olla tarpeen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

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

Valmisteen teho on osoitettu seitsemässä faasi III -tutkimuksessa. Tutkimukset ovat kestäneet enintään 12 viikkoa, ja ne on tehty potilailla, joilla on ollut erilaisia ei-maligneja kiputiloja. Mukana oli potilaita, joilla oli keskivaikeita ja vaikeita nivelrikko- ja selkäkipuja. Buprenorfiinihoidolla 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 kipu pysyi hallinnassa 6 kk ajan, 39 % potilaista 12 kk, 13 % potilaista 18 kk, ja 6 % potilaista 21 kk. Lääkeannokset vakiintuivat noin 17 % potilaista 5 mg tasolle, 35 % potilaista mg tasolle ja 48 % potilaista 20 mg tasolle.

5.2 Farmakokineetiikka

On näyttöä siitä, että aineella on enterohepaattista kiertoa.

Tiineillä ja ei-tiineillä rotilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että buprenorfiini läpäisee veriaivoesteen ja istukan. Pitoisuudet aivoissa olivat parenteraalisen annon jälkeen 2–3 kertaa suuremmat kuin peroraalisen annon jälkeen (buprenorfiinia esiintyi aivoissa vain muuttumattomassa muodossa.) Lihakseen tai suun kautta annettu buprenorfiini kumuloituu nähtävästi sikiön ruoansulatuskanavan lumeniin, mikä johtuu oletettavasti sen eliminoitumisesta sapen kautta, sillä enterohepaattinen kierto ei ole vielä täysin kehittynyt.

Kustakin depotlaastarista vapautuu buprenorfiinia tasaiseen tahtiin enintään seitsemän päivän ajan. Vakaa tila saavutetaan ensimmäisen laastarin käyttöjakson aikana. Kun buprenorfiinilaastari poistetaan, elimistön buprenorfiinipitoisuudet pienenevät keskimäärin 50 % 12 tunnin aikana (vaihteluväli 10–24 tuntia).

Imeytyminen:

Buprenorfiinilaastarin kiinnityksen jälkeen siitä 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. Laastareihin 7 päivän käytön jälkeen jääneiden buprenorfiinijäänteiden analyysi osoitti, että laastarista imeytyy noin 15 % alkuperäisestä annoksesta. Hyötyosuustutkimus, jossa depotlaastari annostelua verrattiin laskimoannoste luun, osoitti, että tämä määrä imeytyy elimistöön systeemisesti. Buprenorfiinipitoisuudet pysyvät melko tasaisina laastarin 7 päivää kestävästä käytön ajan.

Kiinnityskohta:

Terveillä koehenkilöillä tehty tutkimus osoitti, että buprenorfiinin farmakokineettinen profiili on samanlainen riippumatta siitä, kiinnitetäänkö laastari olkavarren ulkosyrjään, rintakehän yläosaan, yläselkään vai rintakehän sivuun (keskiaksillaariviivaan 5. kylkiluuväliin). Imeytyminen vaihtelee jossakin määrin kiinnityskohdan mukaan. Kun laastari kiinnitetään yläselkään, altistus on enintään noin 26 % suurempi kuin jos laastari kiinnitetään rintakehän sivuun.

Kun terveiden koehenkilöiden iholle kiinnitettiin tutkimuksessa buprenorfiinilaastareita toistuvasti samaan kohtaan, altistus lähes kaksinkertaistui, kun kiinnityskohta jätettiin lepäämään 14 vuorokaudeksi. Tämän vuoksi kiinnityskohtien vaihtelevuus on suositeltavaa, eikä samalle ihoalueelle saa kiinnittää uutta depotlaastaria ennen kuin vasta 3–4 viikon kuluttua edellisestä.

Terveillä koehenkilöillä lämpötyynyn asettaminen suoraan depotlaastarin päälle nosti veren buprenorfiinipitoisuuksia tilapäisesti 26–55 %. Pitoisuudet palautuivat normaaleiksi 5 tunnin kuluessa lämmönlähteen poistamisesta. Tämän vuoksi depotlaastarin kohdalle ei ole suositeltavaa asettaa suoraa ulkoista lämmönlähdettä, kuten kuumavesipulloa, lämpötyynyä tai sähköhuopaa. Kun buprenorfiinilaastarin kiinnityskohtaan asetettiin lämpötyyny välittömästi laastarin poistamisen jälkeen, ihoon jääneen lääkkeen imeytyminen ei muuttunut.

Jakautuminen:

Buprenorfiini sitoutuu plasman proteiineihin noin 96-prosenttisesti.

Laskimoon annettulla buprenorfiinilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että lääkkeen jakautumistilavuus on suuri. Tämä viittaa siihen, että buprenorfiini jakautuu laajalti elimistöön. Tutkimuksessa, jossa terveille koehenkilöille annettiin buprenorfiinia laskimoon, vakaan tilan jakautumistilavuus oli 430 litraa. 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:

Buprenorfiinilaastarista vapautuvan buprenorfiinin metaboloituminen ihossa on lähes olematonta. Ihon läpi annettu buprenorfiini eliminoituu maksametabolian kautta ja erittyy sitten sappeen. Vesiliukoiset metaboliitit eliminoituvat munuaisteitse. CYP3A4- ja UGT1A1/1A3-entsyymien kautta tapahtuva maksametabolia johtaa kahden ensisijaisen metaboliitin, norbuprenorfiinin ja buprenorfiini-3-O-glukuronidin muodostukseen tässä järjestyksessä. Norbuprenorfiini glukuronoiduu ennen eliminoitumistaan. Buprenorfiini eliminoituu myös ulosteen kautta. Leikkauksesta toipuvilla potilailla tehdyssä tutkimuksessa buprenorfiinin kokonaiseliminaation todettiin olevan noin 55 litraa/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 CYP450-järjestelmän, CYP1A2-, CYP2A6- eikä CYP3A4-entsyymivälitteistä metaboliaa, kun sitä käytetään 20 µg/tunti-buprenorfiinidepotlaastarin käytön yhteydessä saavutettavina pitoisuuksina. Lääkkeen vaikutusta CYP2C8-, CYP2C9- ja CYP2C19-välitteiseen metaboliaan ei ole tutkittu.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Systeminen toksisuus ja dermaalinen toksisuus

Kerta-annostutkimuksissa ja toistuvan annostelun tutkimuksissa 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.

Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

Buprenorfiinia saaneilla rotilla ei havaittu hedelmällisyyteen eikä tavallisiin lisääntymistoimintoihin kohdistuvia vaikutuksia. Buprenorfiinia saaneilla rotilla ja kaneilla tehdyissä alkio-sikiökehitystoksisuustutkimuksissa 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.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Liimamatriksi (sisältää buprenorfiinia):

povidoni

levuliinihappo

oleyylioleaatti

akryylihappo-butyyliaakrylaatti-(2-etyyliheksyyli)akrylaatti-vinyliasetatitkopolymeeri

Liimamatriksi (Ei sisällä buprenorfiinia):

2-etyyliheksyyliakrylaatti-glysydyylimetakrylaatti-(2-hydroksietyyli)akrylaatti-vinyliasetatitkopolymeeri

Eri liimamatrikseja erottava kalvo: polyeteenitereftalaattikalvo

Taustakalvo: polyesteri

Suojakalvo: Silikonoitu polyeteenitereftalaattikalvo

Sininen painomuste.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

[5 mikrog/tunti]:
18 kuukautta

[10 mikrog/tunti] & [15 mikrog/tunti]:
21 kuukautta

[20 mikrog/tunti], [25 mikrog/tunti], [30 mikrog/tunti] & [40 mikrog/tunti]:
3 vuotta

6.4 Säilytys

[5 mikrog/tunti], [10 mikrog/tunti] & [15 mikrog/tunti]:
Säilytä alle 25 °C.

[20 mikrog/tunti], [25 mikrog/tunti], [30 mikrog/tunti] & [40 mikrog/tunti]:
Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Jokainen depotlaastari on pakattu lapsiturvalliseen paperi/PET/Alumiini/ Akryylihapo-eteeni-kopolymeeri (=Surlyn). Kukin suojapussi sisältää yhden depotlaastarin.

Pakkauskoot:

Pakkaukset sisältävät 1, 2, 3, 4, 5, 8, 10 tai 12 yksittäispakattua, sinetöityä depotlaastaria.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Laastaria vaihdettaessa käytetty laastari on poistettava iholta, taitettava kaksinkerroin liimapinta sisäänpäin. Laastari on hävitettävä turvallisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orifarm Generics A/S
Energivej 15
DK-5260 Odense S
Tanska
info@orifarm.com

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[5 mikrog/tunti]: 33329
[10 mikrog/tunti]: 33330

[15 mikrog/tunti]: 36073
[20 mikrog/tunti]: 33331
[25 mikrog/tunti]: 37446
[30 mikrog/tunti]: 37447
[40 mikrog/tunti]: 37448

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä:

5 mikrog/tunti, 10 mikrog/tunti, 20 mikrog/tunti: 29.08.2016

15 mikrog/tunti: 20.12.2018

25 mikrog/tunti, 30 mikrog/tunti, 40 mikrog/tunti: 18.12.2020

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

5 mikrog/tunti, 10 mikrog/tunti, 15 mikrog/tunti, 20 mikrog/tunti: 03.05.2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

13.04.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Buprefarm 5 mikrogram/timme depotplåster
Buprefarm 10 mikrogram/timme depotplåster
Buprefarm 15 mikrogram/timme depotplåster
Buprefarm 20 mikrogram/timme depotplåster
Buprefarm 25 mikrogram/timme depotplåster
Buprefarm 30 mikrogram/timme depotplåster
Buprefarm 40 mikrogram/timme depotplåster

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Buprefarm 5 mikrogram/timme:

Varje depotplåster innehåller 5 mg buprenorfin i ett 6,25 cm² stort område och frisätter nominellt 5 mikrogram buprenorfin per timme under en period av 7 dagar.

Buprefarm 10 mikrogram/timme:

Varje depotplåster innehåller 10 mg buprenorfin i ett 12,5 cm² stort område och frisätter nominellt 10 mikrogram buprenorfin per timme under en period av 7 dagar.

Buprefarm 15 mikrogram/timme:

Varje depotplåster innehåller 15 mg buprenorfin i ett 18,75 cm² stort område och frisätter nominellt 15 mikrogram buprenorfin per timme under en period av 7 dagar.

Buprefarm 20 mikrogram/timme:

Varje depotplåster innehåller 20 mg buprenorfin i ett 25 cm² stort område och frisätter nominellt 20 mikrogram buprenorfin per timme under en period av 7 dagar.

Buprefarm 25 mikrogram/timme:

Varje depotplåster innehåller 25 mg buprenorfin i ett 31,25 cm² stort område och frisätter nominellt 25 mikrogram buprenorfin per timme under en period av 7 dagar.

Buprefarm 30 mikrogram/timme:

Varje depotplåster innehåller 30 mg buprenorfin i ett 37,5 cm² stort område och frisätter nominellt 30 mikrogram buprenorfin per timme under en period av 7 dagar.

Buprefarm 40 mikrogram/timme:

Varje depotplåster innehåller 40 mg buprenorfin i ett 50 cm² stort område och frisätter nominellt 40 mikrogram buprenorfin per timme under en period av 7 dagar.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Depotplåster

Buprefarm 5 mikrogram/timme:

Rektangulärt beige färgat plåster med rundade hörn märkt med "Buprenorphin" och "5 µg/h" i blå färg.

Buprefarm 10 mikrogram/timme:

Rektangulärt beige färgat plåster med rundade hörn märkt med "Buprenorphin" och "10 µg/h" i blå färg.

Buprefarm 15 mikrogram/timme:

Rektangulärt beige färgat plåster med rundade hörn märkt med "Buprenorphin" och "15 µg/h" i blå färg.

Buprefarm 20 mikrogram/timme:

Rektangulärt beige färgat plåster med rundade hörn märkt med "Buprenorfin" och "20 µg/h" i blå färg.

Buprefarm 25 mikrogram/timme:

Rektangulärt beige färgat plåster med rundade hörn märkt med "Buprenorfin" och "25 µg/h" i blå färg.

Buprefarm 30 mikrogram/timme:

Rektangulärt beige färgat plåster med rundade hörn märkt med "Buprenorfin" och "30 µg/h" i blå färg.

Buprefarm 40 mikrogram/timme:

Rektangulärt beige färgat plåster med rundade hörn märkt med "Buprenorfin" och "40 µg/h" i blå färg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

Buprefarm är inte lämpligt för behandling av akuta smärttillstånd.

Buprefarm är avsett för vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Patienter från 18 år och uppåt:

Den lägsta Buprefarmdosen (Buprefarm 5 mikrogram/timme depotplåster) skall användas som initial dos. Hänsyn bör tas till patientens tidigare användning av opioider (se avsnitt 4.5), samt patientens aktuella allmäntillstånd och medicinska status.

Titring:

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

Buprefarmdosen 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 skall det aktuella depotplåstret bytas ut mot ett större depotplåster, eller också kan en kombination av plåster användas på olika ställen för att uppnå den önskade dosen. Det rekommenderas att inte mer än två plåster appliceras samtidigt, med en maximal total buprenorfindos på 40 mikrogram/timme. Ett nytt plåster bör inte användas på samma hudparti under de följande 3-4 veckorna (se avsnitt 5.2). Patienten skall observeras noggrant och regelbundet för att bedöma den optimala dosen och behandlingstiden.

Buprefarm skall administreras var 7:e dag.

Behandlingstid:

Buprefarm bör under inga omständigheter administreras längre än vad som är absolut nödvändigt. Om långvarig smärtbehandling med Buprefarm 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 Buprefarm skall 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).

Övergång från opioider:

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

Särskilda populationer

Äldre:

Det är inte nödvändigt att justera Buprefarmdosen för äldre patienter.

Nedsatt njurfunktion:

Ingen särskild dosjustering av Buprefarm 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 Buprefarm.

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

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Buprefarm för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Buprefarm är avsett för transdermal användning.

Plåstret får inte delas eller klippas i bitar.

Plåstret ska inte användas om förseglingen är bruten.

Applicering av plåstret:

Buprefarm skall 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. Buprefarm skall placeras på en relativt hårfri eller nästan helt hårfri hudyta. Om en sådan plats inte finns bör håret på platsen klippas med sax, inte rakas.

Om applikationsplatsen måste rengöras skall detta endast göras med rent vatten. Tvål, alkohol, olja, lotioner och slipande produkter får ej användas. Huden måste vara torr innan plåstret appliceras. Buprefarm skall appliceras omedelbart efter uttagning från den förslutna påsen. När skyddslagret tagits bort skall 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 en 7 dagars behandling. Plåstret skall sitta på kontinuerligt i 7 dagar. Att bada, duscha eller simma skall inte påverka plåstret. Om plåstret lossnar skall ett nytt sättas på och bäras i 7 dagar.

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 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.

Sömnrelaterade andningsproblem

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

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

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

Patienterna ska följas noga avseende tecken och symtom på andningsdepression och sedering. I detta avseende är det starkt rekommenderat att informera patienten och dess vårdgivare om att vara uppmärksamma på dessa symtom (se avsnitt 4.5).

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

Buprenorfin 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. Detta kan leda till ett visst missbruk av produkten och man bör därför vara försiktig vid ordination till patienter som är kända för att, eller misstänks, ha missbrukat läkemedel, alkohol eller har allvarlig psykisk sjukdom.

Kronisk användning av buprenorfin kan leda till utveckling av fysiskt beroende. Om utsättningsymtom (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.

Buprefarm 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 värmedyner, 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.

Serotonergt syndrom

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

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

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

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Buprenorfin 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 öknings av högsta plasmakoncentration (C_{max}) eller total (AUC) buprenorfinexponering efter buprenorfin med ketokonazol jämfört med buprenorfin ensam.

Interaktionen mellan buprenorfin och CYP3A4-enzyminducerare har inte studerats. Samtidig administrering av Buprefarm 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 skall användas med försiktighet tillsammans med:

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.

Sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel: Samtidig användning av opioider med sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och död på grund av den additiva CNS-depressiva effekten. Dosering och duration av samtidig användning ska begränsas (se avsnitt 4.4).

Serotonerga läkemedel såsom MAO-hämmare, selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) eller tricykliska antidepressiva läkemedel, eftersom risken för serotonergt syndrom, ett potentiellt livshotande tillstånd, ökar (se avsnitt 4.4).

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av buprenorfin i gravida kvinnor. 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 neonatalt abstinenssyndrom. Därför bör buprenorfin inte användas under graviditet eller av kvinnor i fertil ålder som ej använder effektiva 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 buprenorfin under amning undvikas.

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Buprenorfin har en stor inverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Även då det används enligt anvisningarna kan buprenorfin 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, dåsighet, 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 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:

Klassificering av organsystem MedDRA	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)
Immun systemet			Överkänslighet	Anafylaktiska reaktioner		Anafylaktiska reaktioner
Metabolism och nutrition		Anorexi		Dehydrering		
Psykiska störningar		Förvirring Depression Sömlöshet Nervositet Ångest	Sömnstörningar Rastlöshet Agitation Euforiskt stämningsläge Affektlabilitet Hallucinationer Mardrömmar Minskad libido Aggression	Psykotisk störning	Beroende Humörsvängningar	Depersonalisering
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk Yrsel Sömnighet	Tremor	Sedering Smakförvrängning Dysartri Hypoestesi Minnesnedsättning Migrän Synkope Onormal koordination Nedsatt koncentration förmåga Parestesi	Balansrubbnings Talstörningar	Ofrivilliga muskel sammandragningar	Konvulsioner
Ögon			Ögontorrhet Dimsyn	Synrubbnings Ögonlocksödem Mios		
Öron och balansorgan			Tinnitus Vertigo		Öronsmärta	
Hjärtat			Palpitationer Takykardi	Angina pectoris		

Klassificering av organsystem MedDRA	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)
Blodkärl			Hypotoni Cirkulations-kollaps Hypertoni Rodning	Vasodilatation Ortostatisk hypotoni		
Andningsvägar bröstkorg och mediastinum		Andnöd	Hosta Pipande andning Hicka	Andningsdepression Andningssvikt Förräddastma Hyperventilering Rinit		
Magtarmkanalen	Förstoppning Illamående Kräkningar	Buksmärta Diarré Dyspepsi Muntorrhet	Flatulens	Dysfagi Ileus		Divertikulit
Lever och gallvägar						Gallkolik
Hud och subkutan vävnad	Klåda Erytem	Utslag Svettningar Exantem	Torr hud Urtikaria Kontaktdermatit	Ansiktsödem	Pustler Blåsor	Missfärgning av applikationsställe
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Muskel svaghet	Myalgi Muskel spasmer			
Njurar och urinvägar			Urininkontinens Urinretention Fördröjd urinering			
Reproduktionsorgan och bröstkörtel				Erektildysfunktion Sexuell dysfunktion		

Klassificering av organsystem MedDRA	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)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Klåda på applikations-platsen ¹	Trötthet Asteni Perifierat ödem	Uttröttning Pyrex Stelhet Ödem Abstinenssymptom Utslag på applikations-platsen * Bröstsmärta	Influensaliknande sjukdom		Neonatalt abstinenssyndrom
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 skall behandlingen med buprenorfin avslutas.

¹ Inkluderar erytem, ödem, pruritus och utslag vid applikationsstället.

Buprenorfin uppvisar en låg risk för fysiskt beroende. Efter avslutad behandling med Buprenorfin 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 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 (se detaljer nedan).

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom: Symtom liknande dem för andra centralt verkande analgetika kan förväntas. Dessa omfattar andningsdepression, sedering, 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, oripavinderivat;
ATC-kod: N02AE01

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

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 visade en kliniskt signifikant minskning av smärtan (cirka 3 poäng på BS-11-skalan) och signifikant bättre smärtkontroll 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 mg, 35 % med en dos på 10 mg och 48 % med en dos på 20 mg.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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.

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

Absorption:

Efter applikation av buprenorfin diffunderar buprenorfin från depotplästret genom huden. I kliniska farmakologiska studier uppgick mediantiden för att buprenorfin 10 mikrogram/timme skulle tillföra detekterbara buprenorfinkoncentrationer (25 pikogram/ml) till cirka 17 timmar. Analys av residualbuprenorfin i plästren efter 7 dagars användning visar att 15 % av det ursprungliga innehållet har tillförts. En studie av biotillgängligheten, jämfört med intravenös administrering, bekräftar att denna mängd har absorberats systemiskt. Buprenorfinkoncentrationerna förblir relativt konstanta under den 7 dagar långa användning av plästren.

Applikationsplats:

En studie av friska försökspersoner visade att den farmakokinetiska profilen för buprenorfin som tillfördes via buprenorfin är likartad vid applicering på utsidan av överarmen, övre delen av bröstkorgen, övre delen av ryggen eller på sidan av bröstkorgen (mellersta axillarlinjen, 5:e 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 bröstkorget.

I en studie av friska försökspersoner som fick buprenorfin 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 buprenorfin 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. En värmedyna som placerades på buprenorfin platsen omedelbart efter borttagning av plåstret ändrade inte absorptionen från depån i huden.

Distribution:

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. Buprenorfin koncentrationerna i cerebrospinalvätskan tycks vara cirka 15–25 % av de samtidiga plasmakoncentrationerna.

Metabolism och eliminering:

Buprenorfinmetabolismen i huden efter applikation av buprenorfin 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 buprenorfin 20 mikrogram/timme depotplåster. Effekten på metabolism som katalyseras av CYP2C8, CYP2C9 och CYP2C19 har inte studerats.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Systemisk toxicitet och hudtoxicitet

I toxicitetsstudier med en dos och upprepade dosering på råttor, kanin, marsvin, hund och minigris, orsakade buprenorfin 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.

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.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Häftskikt (innehållande buprenorfin):

povidon
levulinsyra
oleyleat
akrylsyra-butylakrylat-(2-etylhexyl)akrylat-vinylacetatsampolymer

Häftskikt (utan buprenorfin):

(2-etylhexyl)akrylat-glycidylmetakrylat-(2-hydroxietyl)akrylat-vinylacetatsampolymer

Separerande film mellan häftskikten med och utan buprenorfin:

Polyetentereftalat-film

Baksidesskikt:

Polyester

Skyddskikt:

Polyetentereftalat-film (silikoniserad)

Blå tryckfärg.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Buprefarm 5 mikrogram/timme: 18 månader

Buprefarm 10 mikrogram/timme och Buprefarm 15 mikrogram/timme: 21 månader

Buprefarm 20 mikrogram/timme, 25 mikrogram/timme, 30 mikrogram/timme och 40 mikrogram/timme: 3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Buprefarm 5 mikrogram/timme, Buprefarm 10 mikrogram/timme och Buprefarm 15 mikrogram/timme:

Förvaras vid högst 25 °C.

Buprefarm 20 mikrogram/timme, Buprefarm 25 mikrogram/timme, Buprefarm 30 mikrogram/timme och Buprefarm 40 mikrogram/timme:

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Varje barnskyddande dospåse är tillverkad av ett kompositisktmaterial som består av papper/PET/PE/aluminium/poly(akrylsyra-co-eten) (= Surlyn). En dospåse innehåller ett depotplåster.

Förpackningsstorlekar:

Förpackningar med 1, 2, 3, 4, 5, 8, 10 eller 12 individuellt förseglade depotplåster.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Vid byte av plåstret skall det använda plåstret avlägsnas, vikas ihop med häftskiktet inåt och kasseras på ett säkert sätt.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orifarm Generics A/S
Energivej 15
DK-5260 Odense S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

5 mikrogram/timme: 33329
10 mikrogram/timme: 33330
15 mikrogram/timme: 36073
20 mikrogram/timme: 33331
25 mikrogram/timme: 37446
30 mikrogram/timme: 37447
40 mikrogram/timme: 37448

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

5 mikrogram/timme, 10 mikrogram/timme, 20 mikrogram/timme: 29.08.2016

15 mikrogram/timme: 20.12.2018

25 mikrogram/timme, 30 mikrogram/timme, 40 mikrogram/timme: 18.12.2020

Datum för den senaste förnyelsen:

5 mikrogram/timme, 10 mikrogram/timme, 15 mikrogram/timme, 20 mikrogram/timme: 03.05.2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022.04.13