

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Buprenorphine Glenmark 5 mikrog/tunti depotlaastari
Buprenorphine Glenmark 10 mikrog/tunti depotlaastari
Buprenorphine Glenmark 20 mikrog/tunti depotlaastari

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

[5 mikrog/tunti:]

Yksi depotlaastari sisältää 5 mg buprenorfiinia. Vaikuttavan aineen sisältävä pinta-ala on 6,25 cm², ja siitä vapautuu nimellisesti 5 mikrogrammaa buprenorfiinia tunnissa 7 päivän ajan.

[10 mikrog/tunti:]

Yksi depotlaastari sisältää 10 mg buprenorfiinia. Vaikuttavan aineen sisältävä pinta-ala on 12,5 cm², ja siitä vapautuu nimellisesti 10 mikrogrammaa buprenorfiinia tunnissa 7 päivän ajan.

[20 mikrog/tunti:]

Yksi depotlaastari sisältää 20 mg buprenorfiinia. Vaikuttavan aineen sisältävä pinta-ala on 25 cm², ja siitä vapautuu nimellisesti 20 mikrogrammaa buprenorfiinia tunnissa 7 päivän ajan.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depotlaastari

[5 mikrog/tunti:]

Suorakaiteen muotoinen, beige depotlaastari, jossa pyöristetyt kulmat ja sinisellä värillä merkintä ”Buprenorphin” ja ”5 µg/h”.

[10 mikrog/tunti:]

Suorakaiteen muotoinen, beige depotlaastari, jossa pyöristetyt kulmat ja sinisellä värillä merkintä ”Buprenorphin” ja ”10 µg/h”.

[20 mikrog/tunti:]

Suorakaiteen muotoinen, beige depotlaastari, jossa pyöristetyt kulmat ja sinisellä värillä merkintä ”Buprenorphin” ja ”20 µg/h”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

Buprenorphine Glenmark ei sovi akuutin kivun hoitoon.

Buprenorphine Glenmark on tarkoitettu aikuisille.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Vähintään 18-vuotiaat potilaat:

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

Titraus

Buprenorphine Glenmark -hoidon aloitusvaiheessa potilas saattaa tarvita lyhytvaikutteisia vara-analgeetteja (ks. kohta 4.5) tarpeen mukaan, kunnes Buprenorphine Glenmark -hoidon analgeettinen teho saavutetaan.

Buprenorphine Glenmark -annosta voidaan titrata suuremmaksi käyttöaiheen mukaisesti 3 päivän kuluttua, jolloin kunkin annoksen maksimivaikutus on saavutettu. Tämän jälkeen annosta voidaan titrata suuremmaksi kipulääkityksen lisäämistarpeen ja potilaan analgeettisen vasteen perusteella.

Annoksen suurentamiseksi nykyinen laastari tulee vaihtaa suurempaan tai laastareita tulee kiinnittää eri ihoalueille halutun annoksen saavuttamiseksi. On suositeltavaa, että iholle ei kiinnitetä useampaa kuin kahta depotlaastaria samanaikaisesti kokonaisannoksen ollessa enintään 40 mikrog/tunti buprenorfiinia. Uutta laastaria ei saa kiinnittää samalle ihoalueelle ennen kuin edellisen laastarin käytöstä on kulunut 3–4 viikkoa (ks. kohta 5.2). Potilaita tulee seurata huolellisesti ja säännöllisesti optimaalisen annoksen ja hoidon keston arvioimiseksi.

Buprenorphine Glenmark -depotlaastari vaihdetaan seitsemän päivän välein.

Hoidon kesto

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

Hoidon lopettaminen

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

Siirtyminen muista opioideista

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

Erityisryhmät

Iäkkäät

Buprenorphine Glenmark -annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille.

Munuaisten vajaatoiminta

Buprenorphine Glenmark -annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

Maksan vajaatoiminta

Buprenorfiini metaboloituu maksassa. Sen vaikutuksen voimakkuus ja kesto saattavat muuttua, jos

potilaan maksatoiminta on heikentynyt. Näin ollen maksan vajaatoimintapotilaita tulee seurata tarkoin Buprenorphine Glenmark -hoidon aikana.

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

Pediatriset potilaat

Buprenorphine Glenmark -valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Antoreitti

Depotlaastaria käytetään 7 päivän ajan.

Laastaria ei saa jakaa tai leikata paloiksi.

Laastaria ei saa käyttää, jos yksittäispakkauksen sinetti on rikkoutunut.

Depotlaastareiden kiinnitys iholle

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

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

Laastaria käytetään yhtäjaksoisesti 7 päivän ajan.

Kylpeminen, uiminen tai suihkussa käynti eivät vaikuta laastariin. Jos laastari irtoaa, sen tilalle tulee laittaa uusi laastari, jota käytetään 7 päivän ajan.

Kuume / ulkoiset lämmönlähteet:

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

4.3 Vasta-aiheet

Vasta-aiheinen seuraavissa tilanteissa:

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- opioidiriippuvaiset potilaat tai huumevieroituksen hoito
- tilanteet, joissa hengityskeskus ja hengitystoiminta ovat vaikeasti lamaantuneet tai saattavat lamaantua vaikeasti

- potilaat, jotka käyttävät MAO-estäjiä tai ovat käyttäneet niitä edeltävien kahden viikon aikana (ks. kohta 4.5)
- myasthenia gravis -potilaat
- potilaat, joilla on delirium tremens.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

Buprenorfiinin käyttöön on liittynyt merkitsevää hengityslamaa etenkin, kun sitä on annettu laskimoon. Useat yliannostustapaukset ovat johtaneet kuolemaan, kun huumeriippuvaiset henkilöt ovat ottaneet buprenorfiinia väärinkäyttötarkoituksessa laskimoon, yleensä samanaikaisesti bentsodiatsepiinien kanssa. Myös etanolin, bentsodiatsepiinien ja buprenorfiinin yhteiskäytöstä johtuvia kuolemaan johtaneita yliannostustapauksia on ilmoitettu.

Koska CYP3A4-estäjät voivat suurentaa buprenorfiinipitoisuuksia (ks. kohta 4.5), aiempaa CYP3A4-estäjähoitoa saavien potilaiden Buprenorphine Glenmark -annosta on titrattava varovasti, sillä pienempi annos saattaa riittää näille potilaille.

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

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

Muiden opioidien tavoin buprenorfiini voi aiheuttaa pitkäaikaiskäytössä fyysistä riippuvuutta. Jos vieroitusoireita esiintyy, ne ovat yleensä lieviä, alkavat 2 päivän kuluttua ja kestävät enintään 2 viikkoa. Vieroitusoireita ovat agitaatio, ahdistuneisuus, hermostuneisuus, unettomuus, hyperkinesia, vapina ja ruoansulatuskanavan oireet.

Urheilijoiden tulee ottaa huomioon, että tämä lääke saattaa doping-testissä johtaa positiiviseen reaktioon.

Rauhoittavien lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien tai vastaavien lääkeaineiden, samanaikaiseen käyttöön liittyvä riski:

Buprenorphine Glenmark -valmisteen ja rauhoittavien lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien tai vastaavien lääkeaineiden, samanaikainen käyttö voi johtaa sedaatioon, hengityslamaan, koomaan ja kuolemaan. Näiden riskien takia tällaisia rauhoittavia lääkkeitä saa määrätä samanaikaisesti vain sellaisille potilaille, joille muut hoitovaihtoehdot eivät ole mahdollisia. Jos Buprenorphine Glenmark -valmistetta päätetään määrätä samanaikaisesti rauhoittavien lääkkeiden kanssa, on käytettävä pienintä tehokasta annosta lyhimmän mahdollisen ajan.

Potilaita on seurattava tarkasti hengityslaman ja sedaation merkkien ja oireiden varalta. Potilaita ja heidän hoitajiaan on myös kehoitettava huomioimaan nämä oireet (ks. kohta 4.5).

Serotoniinioireyhtymä

Buprenorphine Glenmark-valmisteen 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 mielen tilan muutokset, autonomisen hermoston epävakaus, neuromuskulaariset poikkeavuudet ja/tai maha-suolikanavan oireet. Jos potilaalla epäillään serotoniinioreyhtymää, on syytä harkita annoksen pienentämistä tai hoidon keskeyttämistä oireiden vaikeusasteesta riippuen.

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.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

Muiden lääkeaineiden vaikutus buprenorfiinin farmakokinetiikkaan:

Buprenorfiini metaboloituu lähinnä glukuronidoitumalla ja vähäisemmässä määrin (noin 30 %) CYP3A4:n välityksellä.

CYP3A4-estäjien samanaikainen käyttö saattaa aiheuttaa plasman buprenorfiinipitoisuuksien suurenemista ja voimistaa buprenorfiinin tehoa.

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

Buprenorfiinin ja CYP3A4-indusorien välisiä yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.

Buprenorfiinin ja entsyymi-indusorien (kuten fenobarbitaalin, karbamatsapiinin, fenytoiinin ja rifampisiinin) samanaikainen käyttö saattaa johtaa puhdistuman suurenemiseen ja siten tehon heikkenemiseen.

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

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset:

Buprenorfiinia tulee käyttää varoen seuraavien aineiden kanssa:

Muut keskushermoston toimintaa lamaavat aineet: muut opioidijohdokset (esim. morfiinia, dekstropropoksifeenia, kodeiinia, dekstrometorfaania tai noskapiinia sisältävät kipu- ja yskänlääkkeet). Tietty masennuslääkkeet, sedatiiviset H_1 -reseptorin antagonistit, alkoholi, anksiolyytit, neuroleptit, klonidiini ja sen sukuiset aineet. Nämä yhdistelmät voimistavat buprenorfiinin keskushermoston toimintaa lamaavaa vaikutusta. Bentsodiatsepiinit: Yhdistelmä saattaa voimistaa sentraalista hengityslamaa (ks. kohta 4.4).

Tyypillisinä analgeettisina annoksina buprenorfiinin on kuvattu toimivan puhtaana myyreseptorien agonistina. Buprenorfiinin kliinisissä tutkimuksissa puhtaita myyopioidiagonisteja saaneet tutkimushenkilöt (enintään 90 mg morfiinia suun kautta tai tätä vastaava lääkemäärä vuorokaudessa) siirtyivät buprenorfiinihoitoon. Vieroitusoireita tai opioidivieroituksen oireita ei raportoitu tutkimushenkilöiden siirtyessä aiemmin käyttämästään opioidista buprenorfiinihoitoon (ks. kohta 4.4).

Rauhoittavat lääkkeet, kuten bentsodiatsepiinit tai vastaavat lääkeaineet:

Additiivisen keskushermostoa lamaavan vaikutuksen vuoksi opioidien samanaikainen käyttö rauhoittavien lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien tai vastaavien lääkeaineiden, kanssa suurentaa sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman riskiä. Samanaikaisen käytön annosta ja 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 serotoniinioireyhtymän (joka voi olla hengenvaarallinen tila) riskiä (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja buprenorfiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa 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 pitkittynyt käyttö voi aiheuttaa vastasyntyneelle opioidivieroitusoireyhtymän.

Siksi buprenorfiinia ei tule käyttää raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä tehokasta ehkäisyä.

Imetys

Buprenorfiini erittyy ihmisen rintamaitoon. Rotilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että buprenorfiini saattaa estää maidonerityksen. Olemassa olevat farmakodynaamiset/toksikologiset tiedot eläintutkimuksista ovat osoittaneet buprenorfiinin erittyvän rintamaitoon (ks. kohta 5.3). Näin ollen buprenorfiinin käyttöä tulee välttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

Potilaat, joille lääke aiheuttaa ja joilla ilmenee haittavaikutuksia (kuten huimausta, uneliaisuutta, näön hämärtymistä) hoidon alussa tai annosta suurennettaessa, eivät saa ajaa eivätkä käyttää koneita ennen kuin laastarin poistamisesta on kulunut vähintään 24 tuntia.

4.8 Haittavaikutukset

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

Seuraavia haittavaikutuksia on esiintynyt:

<u>Elinjärjestelmä</u> <u>MedDRA</u>	<u>Hyvin yleinen</u> ($\leq 1/10$)	<u>Yleinen</u> ($\leq 1/100$, < 1/10)	<u>Melko harvinainen</u> ($\leq 1/1\ 000$, < 1/100)	<u>Harvinainen</u> ($\leq 1/10\ 000$, < 1/1\ 000)	<u>Hyvin harvinainen</u> ($< 1/10\ 000$)	<u>Tuntematon</u> (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

<u>Immuuni-järjestelmä</u>			Yliherkkyys	Anafylaktinen reaktio		Anafylaktoidinen reaktio
<u>Aineenvaihdunta ja ravitseminen</u>		Ruokahaluttomuus		Elimistön kuivuminen		
<u>Psyykkiset häiriöt</u>		Sekavuus, masennus, unettomuus, hermostuneisuus, ahdistuneisuus	Unihäiriöt, levottomuus, agitaatio, euforinen mieliala, mielialan horjuvuus, aistiharhat, aggressio, painajaiset, sukupuolivietin heikkeneminen	Psykoottinen häiriö	Lääke-riippuvuus, mielialan vaihtelut	Depersonalisaatio
<u>Hermosto</u>	Päänsärky, huimaus, uneliaisuus	Vapina	Sedaatio, makuhäiriöt, dysartria, hypestesia, muistin heikkeneminen, migreeni, pyörtyminen, epänormaali koordinaatio, keskittymiskyvyn häiriöt, parestesiat	Tasapainohäiriöt, puheen häiriöt	Tahattomat lihas-supistukset	Kouristukset
<u>Silmät</u>			Kuiva-silmäisyys, näön hämärtyminen	Näköhäiriöt, silmäluomien turvotus, mioosi		
<u>Kuulo ja tasapaino-elin</u>			Tinnitus, kierto huimaus		Korvakipu	
<u>Sydän</u>			Sydämen-tykytys, takykardia	Angina pectoris		
<u>Verisuonisto</u>			Hypotensio, verenkiertokollapsi, hypertensio, kasvojen punoitus	Vasodilataatio, ortostaattinen hypotensio		
<u>Hengityselimet, rintakehä ja välirikarsina</u>		Hengenahdistus	Yskä, hengityksen vinkuminen, hikka	Hengityslama, hengitysvajaus, astman paheneminen, hyperventilaatio, nuha		
<u>Ruoan-</u>	Ummetus,	Vatsakipu,	Ilmavaivat	Nielemis-		Divertiku-

<u>sulatus-elimistö</u>	pahoinvointi, oksentelu	ripuli, dyspepsia, suun kuivuminen		vaikeudet, ileus		liitti
<u>Maksa ja sappi</u>						Sappikivi-kohtaus
<u>Iho ja ihonalainen kudus</u>	Kutina, eryteema	Ihottuma, hikoilu, eksanteema	Ihon kuivuus, urtikaria, kosketusihottuma	Kasvojen turvotus	Märkä-rakkulat, vesikkelit	Kosketusihottuma, kiinnityskohdan ihon värimuutos
<u>Luusto, lihakset ja sidekudos</u>		Lihashyökkös	Lihaskipu, lihaskouristukset			
<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 reaktio ¹	Väsymys, asteniatilat, perifeerinen turvotus	Uupumus, kuume, jäykkyys, turvotus, vieroitusoireyhtymä, kiinnityskohdan dermatiitti*, rintakipu	Influenssan kaltaiset oireet		Vastasyntyneiden lääkevieroitusoireyhtymä
<u>Tutkimukset</u>			ALAT-arvojen suureneminen, painon lasku			
<u>Vammat ja myrkytykset</u>			Tapaturmaiset vammat, kaatuminen			

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

¹ Sisältää kiinnityskohdan punoituksen, kiinnityskohdan turvotuksen, kiinnityskohdan kutinan ja kiinnityskohdan ihottuman.

Buprenorfiinin käytön yhteydessä fyysisen riippuvuuden riski on pieni. Vieroitusoireiden kehittyminen buprenorfiinihoidon lopettamisen jälkeen on epätodennäköistä. Tämä saattaa johtua siitä, että buprenorfiini irtaantuu hyvin hitaasti opioidireseptoreista ja plasman buprenorfiinipitoisuudet alenevat vähitellen (yleensä 30 tunnin kuluessa viimeisen laastarin irrottamisesta). Buprenorfiinihoidon pitkäaikaisen käytön jälkeen opioidivieroituksen kaltaisten vieroitusoireiden mahdollisuutta ei kuitenkaan voida täysin sulkea pois. Tällaisia oireita ovat agitaatio, ahdistuneisuus, hermostuneisuus, unettomuus, hyperkinesia, vapina ja ruoansulatuskanavan 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: Irrota mahdolliset laastarit potilaan iholta. Varmista ilmatiet, järjestä ventilaatiotukea tai kytke potilas hengityskoneeseen tarpeen mukaan ja huolehdi ruumiinlämmön ja nestetasapainon asianmukaisesta ylläpitämisestä. Happea, i.v.-nestehoitoa, vasopressoreita ja muita tukihaittoja tulee käyttää tarpeen mukaan.

Buprenorfiinin vaikutukset voidaan kumota spesifisellä opioidiantagonistilla, kuten naloksonilla, vaikkakaan naloksoni ei ehkä ole yhtä tehokas kumoamaan buprenorfiinin vaikutuksia kuin muiden μ -opioidiantagonistien. Jatkuva laskimonsisäinen naloksonihoito aloitetaan tavanomaisilla annoksilla, mutta suurempia annoksia voidaan tarvita.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: analgeetit, opioidit; oripaviini johdokset,
ATC-koodi: N02AE01

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

Valmisteen teho on osoitettu seitsemässä faasin III avaintutkimuksessa, jotka 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 merkittävästi tehokkaampi kivunlievitys kuin lumelääkkeellä.

Ei-malignista kivusta kärsivillä potilailla on tehty myös pitkäaikainen avoin jatkotutkimus (n = 384). Pitkäaikaishoidossa kipu pysyi hallinnassa 6 kk:n ajan 63 %:lla potilaista, 12 kk:n ajan 39 %:lla potilaista, 18 kk:n ajan 13 %:lla ja 21 kk:n ajan 6 %:lla potilaista. Tilanne pysyi stabiilina 5 mg:n annoksella noin 17 %:lla potilaista, 10 mg:n annoksella noin 35 %:lla potilaista ja 20 mg:n annoksella noin 48 %:lla potilaista.

5.2 Farmakokinetiikka

On näyttöä siitä, että aineella on enterohepaattista kiertoa.

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

Kustakin depotlaastarista vapautuu buprenorfiinia tasaiseen tahtiin enintään seitsemän päivän ajan. Vakaan tilan pitoisuudet saavutetaan ensimmäisen laastarin käytön aikana. Kun buprenorfiinilaastari

irrotetaan, elimistön buprenorfiinipitoisuudet pienenevät vähitellen, noin 50 % 12 tunnissa (vaihteluväli 10–24 tuntia).

Imeytyminen:

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

Kiinnityskohta:

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

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

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

Jakautuminen:

Buprenorfiini sitoutuu plasman proteiineihin noin 96-prosenttisesti.

Laskimoon annetulla buprenorfiinilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että lääkkeen jakautumistilavuus on suuri. Tämä viittaa siihen, että buprenorfiini jakautuu laajalti elimistöön. Tutkimuksessa, jossa terveille vapaaehtoisille annettiin buprenorfiinia laskimoon, vakaan tilan jakautumistilavuus oli 430 l. Tämä viittaa siihen, että vaikuttavan aineen jakautumistilavuus on suuri ja se on hyvin lipofiilinen.

Laskimoon annettu buprenorfiini ja sen metaboliitit erittyvät sappeen ja jakautuvat muutamassa minuutissa likvoriin. Likvorin buprenorfiinipitoisuudet ovat nähtävästi noin 15–25 % lääkkeen pitoisuuksista plasmassa samalla hetkellä.

Biotransformaatio ja eliminaatio:

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

Norbuprenorfiini on buprenorfiinin ainoa tunnettu aktiivinen metaboliitti.

Buprenorfiinin vaikutus muiden lääkeaineiden farmakokinetiikkaan:

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Systeeminen toksisuus ja dermaalinen toksisuus

Kerta-annostutkimuksissa ja toistuvaisannostutkimuksissa rotilla, kaneilla, marsuilla, koirilla ja kääpiösiioilla buprenorfiini 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 K90
levuliinihappo
oleyylioleaatti
poly[akryylihappo-ko-butyyliakrylaatti-ko-(2-etyyliheksyyli)akrylaatti-ko-vinyyliaasettaatti]
(5:15:75:5)

Liimamatriksi (ei sisällä buprenorfiinia):

poly[(2-etyyliheksyyli)akrylaatti-ko-glysyylimetakrylaatti-ko-(2-hydroksietyyli)-akrylaatti-ko-vinyyliaasettaatti] (68:0,15:5:27)

Liimamatrikseja (buprenorfiinia sisältävä ja sitä ei sisältävä) erottava kalvo: poly(eteenitereftalaatti)kalvo

Taustakalvo: polyesterei

Suojakalvo: poly(eteenitereftalaatti)kalvo, silikonoitu

sininen painomuste

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

[5 mikrog/tunti]

18 kuukautta.

[10 mikrog/tunti]:

21 kuukautta.

[20 mikrog/tunti:]

36 kuukautta.

6.4 Säilytys

[5 mikrog/tunti] ja [10 mikrog/tunti]:

Säilytä alle 25 °C.

[20 mikrog/tunti:]

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Kukin lapsiturvallinen annospussi on valmistettu kerroksittaisesta yhdistelmä materiaalista: paperi/PET/PE/alumiini/poly(akryylihapo-ko-eteeni) (= Surlyn). Yksi annospussi sisältää yhden depotlaastarin.

Pakkaus koot:

Pakkauksessa on 2, 4, 5, 8 tai 12 yksittäispakattua depotlaastaria.

Kaikkia pakkaus kokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittä miselle ja muut käsittelyohjeet

Laastaria vaihdettaessa käytetty laastari poistetaan, taitetaan kaks in kerroin liimapinta sisään päin ja hävitetään turvallisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Glenmark Arzneimittel GmbH

Industriestr. 31

82194 Gröbenzell

Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

33333

33334

33335

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22.12.2016

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 03.5.2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

30.05.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Buprenorphine Glenmark 5 mikrogram/timme depotplåster
Buprenorphine Glenmark 10 mikrogram/timme depotplåster
Buprenorphine Glenmark 20 mikrogram/timme depotplåster

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Buprenorphine Glenmark 5 mikrogram/timme
Ett depotplåster innehåller 5 mg buprenorfin på 6,25 cm² och frisätter nominellt 5 mikrogram buprenorfin per timme under en period på 7 dagar.

Buprenorphine Glenmark 10 mikrogram/timme
Ett depotplåster innehåller 10 mg buprenorfin på 12,5 cm² och frisätter nominellt 10 mikrogram buprenorfin per timme under en period på 7 dagar.

Buprenorphine Glenmark 20 mikrogram/timme
Ett depotplåster innehåller 20 mg buprenorfin på 25 cm² och frisätter nominellt 20 mikrogram buprenorfin per timme under en period på 7 dagar.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Depotplåster

Buprenorphine Glenmark 5 mikrogram/timme
Rektangulärt beige färgat plåster med rundade kanter och märkt med ”Buprenorfin” och ”5 µg/h” i blå färg.

Buprenorphine Glenmark 10 mikrogram/timme
Rektangulärt beige färgat plåster med rundade kanter och märkt med ”Buprenorfin” och ”10 µg/h” i blå färg.

Buprenorphine Glenmark 20 mikrogram/timme
Rektangulärt beige färgat plåster med rundade kanter och märkt med ”Buprenorfin” och ”20 µg/h” i blå färg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

Buprenorphine Glenmark är inte lämpligt för behandling av akut smärta.

Buprenorphine Glenmark är avsett för vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Patienter från 18 år och uppåt:

Den lägsta dosen Buprenorphine Glenmark (Buprenorphine Glenmark 5 mikrogram/timme depotplåster) ska användas som initial dos. Hänsyn bör tas till patientens tidigare användning av opioider (se

avsnitt 4.5) samt patientens aktuella allmäntillstånd och medicinska status.

Titring

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

Dosen Buprenorphine Glenmark kan titreras upp efter 3 dagar, när maximal effekt av given dos har uppnåtts. Efterföljande dosökningar kan därefter titreras baserat på behov av kompletterande smärtlindring och patientens svar på depotplåstrets analgetiska effekt.

För att öka dosen ska det aktuella depotplåstret bytas ut mot ett större depotplåster, alternativt kan en kombination av plåster appliceras på olika ställen för att uppnå den önskade dosen. Det rekommenderas att inte mer än två plåster appliceras samtidigt, upp till en maximal total buprenorfindos på 40 mikrogram/timme. Ett nytt plåster bör inte appliceras på samma hudområde under de följande 3-4 veckorna (se avsnitt 5.2). Patienterna ska observeras noggrant och regelbundet för bedömning av den optimala dosen och behandlingstiden.

Buprenorphine Glenmark ska administreras var 7:e dag.

Behandlingstid

Buprenorphine Glenmark bör under inga omständigheter administreras längre än vad som är absolut nödvändigt. Om långvarig smärtbehandling med Buprenorphine Glenmark är nödvändig mot bakgrund av sjukdomens art och svårighetsgrad bör noggrann och regelbunden övervakning ske (vid behov med avbrott i behandlingen) för att fastställa om ytterligare behandling krävs och i vilken omfattning.

Avslutning av behandling

Efter att plåstret tagits bort minskar koncentrationerna av buprenorfin i serum gradvis och den smärtstillande effekten kvarstår således under en viss tid. Detta ska beaktas när behandling med Buprenorphine Glenmark följs av behandling med andra opioider. Som en allmän regel ska en efterföljande opioid inte administreras inom 24 timmar efter att plåstret tagits bort. För närvarande finns det endast begränsad information tillgänglig om startdosen för andra opioider som administrerats efter att behandling med depotplåstret har avslutats (se avsnitt 4.5).

Övergång från opioider

Buprenorphine Glenmark kan användas som ett alternativ till behandling med andra opioider. Sådana patienter ska börja med lägsta tillgängliga dos (Buprenorphine Glenmark 5 mikrogram/timme depotplåster) och vid behov fortsätta ta kortverkande, kompletterande smärtstillande läkemedel (se avsnitt 4.5) under titring.

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering av Buprenorphine Glenmark krävs hos äldre patienter.

Nedsatt njurfunktion

Ingen särskild dosjustering av Buprenorphine Glenmark krävs hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Buprenorfin metaboliseras i levern. Effektens intensitet och varaktighet kan påverkas hos patienter med nedsatt leverfunktion. Patienter med nedsatt leverfunktion ska därför kontrolleras noggrant under behandling med Buprenorphine Glenmark.

Patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion kan ackumulera buprenorfin under behandling med Buprenorphine Glenmark. En alternativ behandling bör övervägas och Buprenorphine Glenmark ska användas med försiktighet, om över huvud taget, till sådana patienter.

Pediatrisk population

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

Administreringssätt

Administreringsväg

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

Plåstret ska inte användas om förseglingen är bruten.

Applicering av plåstret

Buprenorphine Glenmark ska appliceras på icke-irriterad, intakt hud på utsidan av överarmen, övre delen av bröstkorgen, övre delen av ryggen eller på sidan av bröstkorgen men inte på hud med stora ärr.

Buprenorphine Glenmark ska 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 appliceringsplatsen måste rengöras ska detta endast göras med rent vatten. Tvål, alkohol, oljor, lotioner och slipande produkter får inte användas. Huden måste vara torr innan plåstret appliceras. Buprenorphine Glenmark ska appliceras omedelbart efter att det tagits ur den förslutna dospåsen. När skyddslagret tagits bort ska depotplåstret tryckas fast ordentligt på plats med handflatan under cirka 30 sekunder. Kontrollera att kontakten är fullständig, särskilt runt kanterna. Om plåstrets kanter börjar släppa kan de tejpas fast med lämplig hudtejp för att säkerställa att det bärs i en period på 7 dagar.

Plåstret ska bäras kontinuerligt i 7 dagar.

Bad, dusch eller simning ska inte påverka plåstret. Om plåstret lossnar ska ett nytt appliceras och bäras i 7 dagar.

Patienter med feber eller som utsätts för extern värme:

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

4.3 Kontraindikationer

Kontraindicerat vid:

- 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 får MAO-hämmare eller har tagit sådana under de senaste två veckorna (se avsnitt 4.5)
- patienter med myasthenia gravis
- patienter med delirium tremens.

4.4 Varningar och försiktighet

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

Buprenorfin kan sänka kramptröskeln hos patienter med anamnes på krampanfall.

Signifikant andningsdepression har förknippats med buprenorfin, särskilt vid intravenös administrering. Ett antal dödsfall på grund av överdos har inträffat när missbrukare använt buprenorfin intravenöst, oftast tillsammans med bensodiazepiner. Ytterligare dödsfall på grund av överdos har rapporterats då etanol och bensodiazepiner har använts i kombination med buprenorfin.

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

Buprenorfin rekommenderas inte för smärtlindring omedelbart under den postoperativa perioden 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 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.

Som med alla opioider kan kronisk användning av buprenorfin leda till utveckling av fysiskt beroende. Om utsättningssymtom (abstinenssyndrom) inträffar är de i allmänhet lindriga, börjar efter 2 dagar och kan pågå i upp till 2 veckor. Abstinenssymtomen innefattar agitation, ångest, nervositet, sömnlöshet, hyperkinesi, tremor och gastrointestina störningar.

Idrottare bör observera att detta läkemedel kan ge upphov till positiva resultat på dopingtest.

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

Samtidig användning av Buprenorphine Glenmark och sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel kan leda till sedering, andningsdepression, koma och dödsfall. 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 Buprenorphine Glenmark samtidigt med sedativa läkemedel, ska lägsta effektiva dos användas och behandlingstiden ska vara så kort som möjligt.

Patienterna ska följas noggrant avseende tecken och symtom på andningsdepression och sedering. I detta avseende rekommenderas starkt att patienter och deras vårdgivare informeras att vara uppmärksamma på dessa symtom (se avsnitt 4.5).

Serotonergt syndrom

Samtidig administrering av Buprenorphine Glenmark 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 gastrointestina symtom.

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

Sömnrelaterade andningsproblem

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

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 (cirka 30 %) via CYP3A4.

Samtidig behandling med CYP3A4-hämmare kan leda till förhöjda plasmakoncentrationer med en intensifierad effekt av buprenorfin.

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

Interaktionen mellan buprenorfin och CYP3A4-enzyminducerare har inte studerats.

Samtidig administrering av buprenorfin och enzyminducerare (t.ex. fenobarbital, karbamazepin, fenytoin och rifampicin) kan leda till ökad clearance, vilket skulle kunna leda till en minskad effekt.

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

Farmakodynamiska interaktioner:

Buprenorfin ska användas med försiktighet med:

Andra CNS-depressiva medel: andra opioidderivat (analgetika och hostdämpande medel innehållande t.ex. morfin, dextropropoxifen, kodein, dextrometorfan eller noskapin). Vissa antidepressiva, sederande H_1 -receptorantagonister, alkohol, anxiolytika, neuroleptika, klonidin och relaterade substanser. Dessa kombinationer ökar den centralnervösa hämningen. Bensodiazepiner: Denna kombination kan potentiella centralt utlöst andningsdepression (se avsnitt 4.4).

Vid typiska analgetiska doser fungerar buprenorfin som en ren μ -receptoragonist. I kliniska studier av buprenorfin, där patienter fick rena μ -receptoropioider (upp till 90 mg morfin oralt eller morfinkvivalenter 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).

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 dödsfall på grund av additiv CNS-depressiv effekt. Dosering och duration av samtidig användning ska begränsas (se avsnitt 4.4).

Samtidig administrering av 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).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användning av buprenorfin i gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd.

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

neonatal abstinenssyndrom.

Därför bör buprenorfin inte användas under graviditet eller av kvinnor i fertil ålder som inte använder effektiv preventivmetod.

Amning

Buprenorfin utsöndras i bröstmjolk. Studier på råttor har visat att buprenorfin kan hämma mjölkutsöndringen. Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska djurdata har visat att buprenorfin utsöndras i 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 studie av fertilitet och tidig embryonal utveckling observerades inga effekter på reproduktionsparametrar hos han- eller honråttor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

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

4.8 Biverkningar

Allvarliga biverkningar som kan vara förknippade med behandling med buprenorfin i klinisk användning påminner om de som observerats med andra opioidanalgetika, inklusive andningsdepression (särskilt vid samtidigt användning med andra CNS-depressiva medel) och hypotoni (se avsnitt 4.4).

Följande biverkningar har uppträtt:

<u>Klassificering av organ-system MedDRA</u>	<u>Mycket vanliga</u> ($\geq 1/10$)	<u>Vanliga</u> ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	<u>Mindre vanliga</u> ($\geq 1/1\ 000$ $< 1/100$)	<u>Sällsynta</u> ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)	<u>Mycket sällsynta</u> ($< 1/10\ 000$)	<u>Ingen känd frekvens</u> (kan inte beräknas från tillgängliga data)
<u>Immunsystemet</u>			Överkänslighet	Anafylaktisk reaktion		Anafylaktoid reaktion
<u>Metabolism och nutrition</u>		Anorexi		Uttorkning		
<u>Psykiska störningar</u>		Förvirring Depression Insomni Nervositet Oro	Sömnstörningar Rastlöshet Agitation Eufori Affektlabilitet	Psykotisk störning	Läkemedel sberoende Humörsvängningar	Depersonalisation

<u>Klassificering av organ-system MedDRA</u>	<u>Mycket vanliga</u> ($\geq 1/10$)	<u>Vanliga</u> ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	<u>Mindre vanliga</u> ($\geq 1/1\ 000$ $< 1/100$)	<u>Sällsynta</u> ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)	<u>Mycket sällsynta</u> ($< 1/10\ 000$)	<u>Ingen känd frekvens</u> (kan inte beräknas från tillgängliga data)
			Hallucinationer Aggression Mardrömmar Nedsatt libido			
<u>Centrala och perifera nervsystemet</u>	Huvudvärk Yrsel Somnolens	Tremor	Sedering Dysgeusi Dysartri Hypoestesi Försämrat minne Migrän Synkope Onormal koordination Uppmärksamhetsstörning Parestesi	Balansstörningar Talsvårigheter	Ofrivilliga muskelsammandragningar	Kramper
<u>Ögon</u>			Torra ögon Dimsyn	Synrubbningar Ögonlocksödem, Mios		
<u>Öron och balansorgan</u>			Tinnitus Vertigo		Öronvärk	
<u>Hjärtat</u>			Palpitationer Takykardi	Kärkramp		
<u>Blodkärl</u>			Hypotoni, Cirkulationskollaps Hypertoni Rodnad	Vasodilatation Ortostatisk hypotoni		
<u>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</u>		Dyspné	Hosta Väsande andning Hicka	Andningsdepression Andningssvikt Astma, försämrad Hyperventilering Rinit		
<u>Magtarmkanalen</u>	Förstoppning Illamående Kräkningar	Buksmärta Diarré Dyspepsi Muntorrhet	Gasbildning	Dysfagi Ileus		Divertikulit
<u>Lever och gallvägar</u>						Gallkolik

<u>Klassificering av organ-system MedDRA</u>	<u>Mycket vanliga</u> ($\geq 1/10$)	<u>Vanliga</u> ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	<u>Mindre vanliga</u> ($\geq 1/1\ 000$ $< 1/100$)	<u>Sällsynta</u> ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)	<u>Mycket sällsynta</u> ($< 1/10\ 000$)	<u>Ingen känd frekvens</u> (kan inte beräknas från tillgängliga data)
<u>Hud och subkutan vävnad</u>	Pruritus Erytem	Utslag, Svettning Exantem	Torr hud Urtikaria, Kontakt- dermatit	Ansikts- ödem	Varblåsor Blåsor	Kontakt- dermatit, missfärg- ning av applika- tionsställe t
<u>Muskulo-skeletala systemet och bindväv</u>		Muskel- svaghet	Myalgi, Muskel- spasmer			
<u>Njurar och urinvägar</u>			Urin- inkontinens Urinretention Fördröjd urinering			
<u>Reproduk-tionsorgan och bröstkörtel</u>				Erektill dysfunktion Sexuell dysfunktion		
<u>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</u>	Reaktion vid appli- cerings- stället ¹	Trötthet Asteniska besvär Perifert ödem	Trötthet Pyrexia Rigor Ödem Abstinens- symtom Dermatit vid applicerings- stället* Bröstmärta	Influensa- liknande sjukdom		Neonatalt abstinens syndrom
<u>Under-sökningar</u>			Förhöjt alaninamino- transferas Viktminskning			
<u>Skador och förgiftningar och behandlingar och komplikationer</u>			Oavsiktlig skada Fallolycka			

* I vissa fall inträffade fördröjda lokala allergiska reaktioner med tydliga inflammationstecken. I sådana fall ska behandling med buprenorfin avslutas.

¹ Inkluderar erytem vid appliceringsstället, ödem vid appliceringsstället, klåda vid appliceringsstället, utslag vid appliceringsstället.

Buprenorfin har liten 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. Dessa symtom innefattar agitation, ångest, nervositet, sömnlöshet, hyperkinesi, tremor och gastrointestinala störningar.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till.

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom: Symtom liknande dem för andra centralt verkande analgetika kan förväntas. Dessa omfattar andningsdepression, sederig, dåsig, 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 -opioidagonister. Behandling med kontinuerlig intravenös naloxon ska börja med de vanliga doserna men höga doser kan krävas.

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 κ -opioidreceptorn.

Effekten har visats i sju pivotala fas-III studier som pågick i upp till 12 veckor med patienter med icke-malign smärta av olika etiologier. 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 smärta kontroll jämfört med placebo.

En öppen långtidsuppföljningsstudie (n=384) har också genomförts med patienter med icke-malign smärta. Med kronisk 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 finns bevis för enterohepatisk recirkulation.

Studier på icke-dräktiga och dräktiga råttor har visat att buprenorfin passerar blod-hjärnbarriären och placentabarriären. Koncentrationerna i hjärnan (som endast innehöll oförändrat buprenorfin) efter

parenteral administrering var 2–3 gånger högre än efter oral administrering. Efter intramuskulär eller oral administrering ackumuleras till synes buprenorfin i magtarmkanalens lumen hos fostret – förmodligen på grund av gallvägsutsöndring, eftersom den enterohepatiska cirkulationen inte är fullt utvecklad.

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

Absorption:

Efter applicering av buprenorfin diffunderar buprenorfin från depotplåstret 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 plåstren 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 7 dagars användning av plåstret.

Appliceringsställe:

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

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

I en studie med friska försökspersoner orsakade applicering av värmedyna direkt på depotplåster en övergående ökning av blodkoncentrationerna av buprenorfin med 26-55 %. Koncentrationerna återgick till det normala inom 5 timmar efter att värmekällan hade avlägsnats. Av detta skäl bör inte direkta värmekällor, såsom varmvattenflaskor, värmedynor eller elektriska filtar, appliceras direkt på plåstret. En värmedyna som placerades på depotplåsterstället omedelbart efter borttagning av plåstret ändrade inte absorptionen från depån i huden.

Distribution:

Buprenorfin är till cirka 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 hos den aktiva substansen.

Efter intravenös administrering utsöndras buprenorfin och dess metaboliter i gallan, och distribueras inom flera minuter till cerebrospinalvätskan. Buprenorfinkoncentrationerna i cerebrospinalvätskan tycks vara cirka 15-25 % av de samtidiga plasmakoncentrationerna.

Metabolism och eliminering:

Buprenorfinmetabolismen i huden efter applicering av buprenorfin är försumbar. Efter transdermal applicering elimineras buprenorfin via hepatisk metabolism med efterföljande biliär eliminering och renal eliminering av lösliga metaboliter. Hepatisk metabolism, via CYP3A4- och

UGT1A1/1A3-enzymerna, leder till två huvudmetaboliter, norbuprenorfin respektive buprenorfin 3-O-glukuronid. Norbuprenorfin glukuronideras före eliminering. Buprenorfin elimineras även via feces. I en studie på postoperativa patienter visade sig den totala elimineringen av buprenorfin vara cirka 55 l/timme.

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 och dermal toxicitet

I toxicitetsstudier med singeldos och upprepad 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 observerades ingen fostertoxicitet. I en toxikologisk studie på råttor med buprenorfin före och efter födsel sågs dödlighet och minskad kroppsvikt hos ungarna med samtidig minskad maternell konsumtion av mat och kliniska tecken.

Gentoxicitet

En standarduppsättning gentoxicitetstester indikerade att buprenorfin inte är gentoxiskt.

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 K90

levulinsyra

oleyleat

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

Häftskikt (utan buprenorfin)

(2-etylhexyl)akrylat-glycidylmetakrylat-(2-hydroxyetyl)acrylat-vinylacetatsampolymer (68:0,15:5:27)

Separerande folie mellan häftskikten med och utan buprenorfin: poly(etentereftalat)-film

Baksidesskikt: polyester

Skyddsskikt: poly(etentereftalat)-film, silikoniserad

blå tryckfärg

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Buprenorphine Glenmark 5 mikrogram/timme
18 månader
Buprenorphine Glenmark 10 mikrogram/timme:
21 månader
Buprenorphine Glenmark 20 mikrogram/timme:
3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Buprenorphine Glenmark 5 mikrogram/timme och Buprenorphine Glenmark 10 mikrogram/timme:
Förvaras vid högst 25°C.
Buprenorphine Glenmark 20 mikrogram/timme:
Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

Förpackningsstorlekar:

Förpackningar med 2, 4, 5, 8 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 ska det använda plåstret tas bort, vikas ihop med häftskiktet inåt, och plåstret kasseras på ett säkert sätt.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestr. 31
82194 Gröbenzell
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

33333
33334
33335

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 22.12.2016
Datum för det förnyade godkännandet: 03.05.2021

11. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

30.05.2022