

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Bunalict 2 mg/0,5 mg sublinguala resoribletter

Bunalict 8 mg/2 mg sublinguala resoribletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje Bunalict 2 mg/0,5 mg sublingual resoriblett innehåller 2 mg buprenorfin (som hydroklorid) och 0,5 mg naloxon (som hydrokloriddihydrat).

Varje Bunalict 8 mg/2 mg sublingual resoriblett innehåller 8 mg buprenorfin (som hydroklorid) och 2 mg naloxon (som hydrokloriddihydrat).

Hjälpämne med känd effekt:

Varje Bunalict 2 mg/0,5 mg sublingual resoriblett innehåller 27,34 mg laktos (som monohydrat).

Varje Bunalict 8 mg/2 mg sublingual resoriblett innehåller 109,37 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Sublingual resoriblett

Bunalict 2 mg/0,5 mg sublinguala resoribletter är vita till benvita, runda, bikonvexa odragerade tabletter, 6,5 mm i diameter, märkta med "N2" på ena sidan och symbolen "↑" på andra sidan.

Bunalict 8 mg/2 mg sublinguala resoribletter är vita till benvita, runda, bikonvexa odragerade tabletter, 10,5 mm i diameter, märkta med "N8" på ena sidan och symbolen "↑" på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Substitutionsbehandling vid opioidberoende inom ramen för medicinsk, social och psykologisk behandling. Syftet med naloxon som ingrediens är att förhindra intravenöst missbruk. Behandlingen är avsedd för användning hos vuxna och ungdomar över 15 år, som har samtyckt till behandling mot sitt missbruk.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandlingen måste ske under överinseende av en läkare med erfarenhet av behandling av opiatberoende/missbruk.

Försiktighetsåtgärder innan behandling

Innan behandlingen startar ska hänsyn tas till typ av opioidberoende (dvs. lång- eller kortverkande opioid), tid som gått sedan senaste opioidanvändning samt grad av opioidberoende. För att undvika påskyndande av abstinens ska behandlingen startas med buprenorfin/naloxon eller enbart buprenorfin först när objektiva och tydliga tecken på abstinens uppvisas (påvisat exempelvis med poäng som indikerar mild eller måttlig abstinens på den validerade skalan Clinical Opioid Withdrawal Scale, COWS).

- För patienter som är beroende av heroin eller kortverkande opioider ska första dosen med buprenorfin/naloxon tas först när tecken på abstinens uppträder, men inte tidigare än 6 timmar efter

- att patienten senast använde opioider.
- För patienter som får metadon: Innan behandlingen med buprenorfin/naloxon inleds måste metadondosen minskas till maximalt 30 mg/dag. Den långa halveringstiden hos metadon bör tas i beaktande när behandlingen med buprenorfin/naloxon påbörjas. Första dosen med buprenorfin/naloxon bör tas först när tecken på abstinens uppträder, men inte tidigare än 24 timmar efter att patienten senast använde metadon. Buprenorfin kan påskynda abstinenssymtom hos patienter som är beroende av metadon.

Dosering

Inledande behandling

Den rekommenderade startdosen för vuxna och barn över 15 år är två sublinguala resoribletter på 2 mg/0,5 mg. Denna kan tas som två Bunalict 2 mg/0,5 mg som en engångsdos, och kan upprepas upp till ytterligare två gånger till dag 1 (en maximal dos på 12 mg/3 mg dag 1) för att minimera abstinenssymtom och få patienten att fortsätta med behandlingen.

Under behandlingens början rekommenderas daglig övervakning av doseringen för att säkerställa att dosen tas sublingualt på rätt sätt och för att observera patientens reaktion på behandlingen, som vägledning för effektiv dositering baserat på klinisk effekt.

Dosjustering och underhållsbehandling

Efter induktionsbehandling dag 1 måste patienten snabbt stabiliseras på en adekvat underhållsdos genom titrering till en dos som gör att patienten fortsätter med behandlingen och som förhindrar opioidabstinens. Upprepad utvärdering av patientens kliniska och psykiska status ska ligga till grund för doseringen. Den högsta dagliga engångsdosen ska inte överstiga 24 mg buprenorfin.

Under underhållsbehandling kan man med jämna mellanrum behöva stabilisera patienten på nytt på en ny underhållsdos på grund av förändrade behov hos patienten.

Icke-daglig dosering

Efter att en tillfredställande stabilisering uppnåtts kan doseringsfrekvensen minskas till varannan dag och två gånger den individuellt titrerade dagliga doseringen. Till exempel, en patient som stabiliserats till en daglig dos på 8 mg/2 mg buprenorfin kan ges 16 mg/4 mg buprenorfin varannan dag samt ingen dos varannan dag. Hos vissa patienter kan doseringen minskas till 3 gånger i veckan (t.ex. måndag, onsdag och fredag) efter att en tillfredställande stabilisering har uppnåtts. Dosen på måndagen och onsdagen ska vara dubbelt så hög som den individuellt titrerade dagliga dosen och dosen på fredagen ska vara tre gånger så hög som den individuellt titrerade dagliga dosen. De övriga dagarna ges ingen dos. Dosen som ges under en dag får dock aldrig överskrida 24 mg buprenorfin. Denna doseringsregim kan vara otillräcklig för patienter som är i behov av titrerade dagliga doser > 8 mg buprenorfin/dag.

Utsättning av läkemedel

Efter att en tillfredställande stabilisering uppnåtts och om patienten samtycker, kan doseringen gradvis reduceras till en lägre underhållsdos. I vissa gynnsamma fall kan behandlingen avslutas.

Sublingual resoriblett finns i doser om 2 mg/0,5 mg och 8 mg/2 mg och medger en nedtitrering av dosen.

Patienter som har behov av en lägre buprenorfindos kan använda buprenorfin sublingual resoriblett 0,4 mg. På grund av återfallsrisken bör patienter övervakas efter avslutad behandling.

Byte mellan buprenorfin och buprenorfin/naloxon

Vid sublingual användning har buprenorfin/naloxon och buprenorfin liknande kliniska effekter och är utbytbara. Innan patienten byter mellan buprenorfin/naloxon och buprenorfin ska dock förskrivande läkare och patient komma överens om ändringen och patienten ska övervakas med tanke på eventuellt behov av förnyad dosjustering.

Byte mellan sublingual resoriblett och film (i tillämpliga fall)

Patienter som byter mellan buprenorfin/naloxon sublinguala resoribletter och buprenorfin/naloxon film ska börja på samma dos som användes med det tidigare läkemedlet. Dosjusteringar kan dock behövas när man

byter mellan olika läkemedel. På grund av den högre relativa biotillgängligheten hos buprenorfin/naloxon film jämfört med buprenorfin/naloxon sublingual resoriblett ska patienter som byter från sublinguala resoribletter till film övervakas avseende överdosering. Patienter som byter från film till sublinguala resoribletter ska övervakas avseende abstinens eller andra tecken på underdosering. I farmakokinetiska studier har man sett att olika styrkor och kombinationer av buprenorfin/naloxon sublingual film inte är bioekvivalenta med buprenorfin/naloxon sublingual resoriblett (se avsnitt 5.2). Vid byte mellan buprenorfin/naloxon film och buprenorfin/naloxon sublingual resoriblett ska patienten övervakas eftersom dosen kan behöva justeras. Att kombinera olika beredningar eller alternerande använda film och sublinguala resoribletter avrådes.

Särskilda populationer

Äldre

Säkerheten och effektiviteten hos buprenorfin/naloxon hos äldre patienter över 65 år har inte fastställts. Ingen doseringsrekommendation kan ges.

Nedsatt leverfunktion

Då farmakokinetiken av buprenorfin/naloxon kan vara förändrad hos patienter med nedsatt leverfunktion rekommenderas en lägre inledande dos och noggrann dositering hos patienter med mild till måttlig leverfunktionsnedsättning. Buprenorfin/naloxon är kontraindicerat hos patienter med svår leverfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.3 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Dosen buprenorfin/naloxon behöver inte justeras för patienter med nedsatt njurfunktion. Försiktighet rekommenderas vid dosering av patienter med svår njurinsufficiens (kreatininclearance < 30 ml/min) (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för buprenorfin/naloxon för barn under 15 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Behandlande läkare måste upplysa patienterna om att den sublinguala vägen är den enda effektiva och säkra administreringsvägen för det här läkemedlet (se avsnitt 4.4). Resoribletten ska ligga kvar under tungan till dess att den lösts upp. Patienter bör inte svälja eller förtära mat eller dryck innan resoribletten har lösts upp fullständigt.

Dosen kan utgå från flera Bunalict-resoribletter av olika styrkor och kan tas i en eller två omgångar. Den andra omgången ska tas omedelbart efter att den första har lösts upp.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Svår respiratorisk insufficiens.
- Svår leverinsufficiens.
- Akut alkoholism eller *delirium tremens*.
- Samtidig administrering av opioidantagonister (naltrexon, nalmeften) vid behandling av alkohol- eller opioidberoende.

4.4 Varningar och försiktighet

Felanvändning, missbruk, diversion

Buprenorfin kan felanvändas eller missbrukas likt andra lagliga eller olagliga opioider. Möjliga risker vid felanvändning eller missbruk är överdosering, spridning av blodburna virusinfektioner, lokala och systemiska infektioner, samt andningsdepression och leverskada. Användning av buprenorfin av någon annan än den

behandlade patienten kan leda till att nya missbrukare använder buprenorfin som den primära missbrukardrogen vilket kan ske om läkemedlet distribueras illegalt, antingen av den behandlade patienten eller om läkemedlet inte skyddas mot stöld.

Suboptimal behandling med buprenorfin/naloxon kan föranleda läkemedelsmissbruk hos patienten, vilket kan leda till överdos eller avhopp från behandlingen. En patient som är underdoserad med buprenorfin/naloxon kan fortsätta att självmedicinera sina okontrollerade abstinenssymtom med opioider, alkohol eller andra sedativa hypnotika som bensodiazepiner.

För att minimera risken för felanvändning, missbruk eller diversion bör läkare vidta lämpliga försiktighetsåtgärder när buprenorfin ordineras och dispenseras, såsom att undvika förskrivning av flera påfyllningar tidigt i behandlingen och att genomföra uppföljningsbesök hos patienten med klinisk övervakning enligt patientens behov.

Kombinationen av buprenorfin och naloxon i Bunalict är avsedd att avskräcka från felanvändning och missbruk av buprenorfin. Då naloxonet i kombinationstabletten påskyndar abstinens hos individer som är beroende av heroin, metadon eller av andra opioidagonister, är det mindre troligt att Bunalict kommer att leda till intravenös eller intranasal felanvändning.

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.

Andningsdepression

Ett antal dödsfall på grund av andningsdepression har rapporterats, i synnerhet när buprenorfin använts i kombination med bensodiazepiner (se avsnitt 4.5) eller när buprenorfin inte användes enligt ordination. Dödsfall har även rapporterats i samband med intag tillsammans med buprenorfin och andra centralt dämpande substanser som alkohol eller andra opioider. Om buprenorfin administreras till icke-opioidberoende individer som inte är toleranta mot opioiders effekter kan potentiellt dödlig andningsdepression uppstå.

Detta läkemedel ska användas med försiktighet hos patienter med astma eller respiratorisk insufficiens (t.ex. kroniskt obstruktiv lungsjukdom, cor pulmonale, minskad respiratorisk reserv, hypoxi, hyperkapni, befintlig andningsdepression eller kyfoskopios (krökning av ryggraden som kan leda till andfåddhet)).

Buprenorfin/naloxon kan orsaka allvarlig, eventuellt dödlig, andningsdepression hos barn och icke-beroende personer vid fall av oavsiktlig eller avsiktlig förtäring. Patienter måste uppmanas att förvara blisterförpackningen säkert, att aldrig öppna blisterförpackningen i förväg och att förvara dem utom räckhåll för barn och andra personer i hushållet, och att inte ta läkemedlet i närvaro av barn. Vid oavsiktlig förtäring eller misstanke om förtäring ska en akutmottagning kontaktas omedelbart.

CNS-depression

Buprenorfin/naloxon kan orsaka dåsighet, särskilt när det tas i kombination med alkohol eller centralt dämpande substanser (som bensodiazepiner, lugnande, sedativa eller hypnotiska läkemedel) (se avsnitt 4.5 och 4.7).

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

Samtidig användning av buprenorfin/naloxon och sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel kan leda till sederig, 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 Bunalict samtidigt med sedativa läkemedel, ska lägsta effektiva dos av det sederande läkemedlet användas och behandlingstiden ska vara så kort som möjligt.

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

Serotonergt syndrom

Samtidig administrering av buprenorfin/naloxon 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.

Beroende

Buprenorfin är en partiell agonist till μ - (my-)opioidreceptorn och kronisk administrering ger opioidberoende. Djurstudier så väl som klinisk erfarenhet har visat att buprenorfin kan leda till beroende, men i lägre grad än en fullständig agonist, t.ex. morfin.

Abrupt avbrytande av behandling rekommenderas ej då det kan resultera i abstinenssyndrom som kan vara fördröjt.

Hepatit och leverpåverkan

Fall av akut leverskada har rapporterats hos opioidberoende missbrukare både i kliniska studier och i biverkningsrapporter efter marknadsintroduktion. Spektrat av avvikelser sträcker sig från övergående asymtomatiska öknings av levertransaminaser till fallrapporter med leversvikt, levernekros, hepatorenalt syndrom, hepatisk encefalopati och dödsfall. I många fall har närvaron av redan befintliga mitokondriella sjukdomar (genetiska sjukdomar, avvikelser av leverenzymmer, virusinfektioner med hepatit B eller hepatit C, alkoholmissbruk, anorexi, samtidig användning av andra potentiella hepatotoxiska mediciner) samt pågående injektionsmissbruk av droger en orsakande eller bidragande roll. Dessa underliggande faktorer måste beaktas innan buprenorfin/naloxon förskrivs samt under behandling.

När leverpåverkan misstänks måste ytterligare biologisk och etiologisk utvärdering göras. Beroende på resultaten kan behandlingen avslutas med försiktighet för att förhindra abstinenssymtom och för att förhindra återgång till illegalt drogmissbruk. Om behandlingen fortsätter ska leverfunktionen följas noggrant.

Opioidabstinenssyndrom

När behandling med buprenorfin/naloxon inleds måste läkaren vara medveten om den partiella agonistiska profilen för buprenorfin och att den kan utlösa abstinens hos opioidberoende patienter, särskilt om den ges tidigare än 6 timmar efter senaste användningen av heroin eller andra kortverkande opioider, eller om den ges kortare tid än 24 timmar efter senaste dosen av metadon. Patienterna bör noggrant övervakas under övergångsperioden från buprenorfin eller metadon till buprenorfin/naloxon då abstinenssymtom har rapporterats. För att undvika påskyndande av abstinens bör insättande av buprenorfin/naloxon göras när objektiva tecken på abstinens är uppenbara (se avsnitt 4.2).

Abstinenssymtom kan även ha samband med suboptimal dosering.

Nedsatt leverfunktion

Effekterna av nedsatt leverfunktion på farmakokinetiken för buprenorfin och naloxon har utvärderats i en studie efter marknadsintroduktion. Både buprenorfin och naloxon metaboliseras i stor utsträckning i levern, och förhöjda plasmanivåer observerades för både buprenorfin och naloxon hos patienter med måttlig till svår leverfunktionsnedsättning jämfört med hos friska försökspersoner. Patienterna ska övervakas för tecken och symtom på plötslig opioidabstinens, toxicitet eller överdosering orsakad av ökade nivåer av naloxon och/eller buprenorfin.

Leverfunktionstester vid baslinjen samt hepatitserologi rekommenderas innan behandlingen inleds. Patienter med positiv hepatitserologi, som samtidigt behandlas med andra läkemedel (se avsnitt 4.5) och/eller har

edsatt leverfunktion, löper större risk att drabbas av leverskada. Regelbunden övervakning av leverfunktionen rekommenderas (se avsnitt 4.4).

Bunaltic sublinguala resoribletter ska användas med försiktighet till patienter med måttlig leverfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.3 och 5.2). Buprenorfin/naloxon är kontraindicerat till patienter med svår leverfunktionsnedsättning.

Nedsatt njurfunktion

Den renala eliminationen kan vara förlängd eftersom 30 % av den administrerade dosen utsöndras genom njurarna. Metaboliter av buprenorfin ackumuleras hos patienter med njursvikt. Försiktighet rekommenderas vid doseringar till patienter med allvarlig njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance <30 ml/min) (se avsnitt 4.2 och 5.2).

CYP3A-hämmare

Läkemedel som hämmar enzymet CYP3A4 kan leda till förhöjda koncentrationer av buprenorfin. En sänkning av dosen buprenorfin/naloxon kan behövas. Dosen av buprenorfin/naloxon ska titreras med försiktighet hos patienter som redan behandlas med CYP3A4-hämmare, då en lägre dos kan vara lämplig hos dessa patienter (se avsnitt 4.5).

Klasseffekter

Opioider kan orsaka ortostatisk hypotension hos ej sängbundna patienter.

Opioider kan öka trycket i cerebrospinalvätskan, vilket kan orsaka krampanfall. Opioider bör därför användas med försiktighet hos patienter med huvudskador, intrakraniella skador, eller under andra omständigheter där det cerebrospinala trycket kan öka, eller om patienten tidigare drabbats av krampanfall.

Opioider bör användas med försiktighet hos patienter med hypotension, prostatahypertrofi eller stenosis i urinröret.

Opioidinducerad mios, förändringar av medvetandenivån eller förändringar av smärtförmågan som symptom på sjukdom kan försvåra utvärderingen av patienten, eller komplicera diagnosticeringen eller det kliniska förloppet av samtidiga sjukdomar.

Opioider bör användas med försiktighet hos patienter med myxödem, hypotyreoos eller adrenokortikal insufficiens (t.ex. Addisons sjukdom).

Opioider har visat sig öka trycket i koledokus och bör användas med försiktighet hos patienter med funktionsstörningar i gallgångarna.

Opioider bör administreras med försiktighet till äldre eller funktionsnedsatta patienter.

Samtidig användning av monoaminoxidashämmare (MAOI) kan framkalla en förstärkt effekt av opioider, baserat på erfarenhet av morfin (se avsnitt 4.5).

Hjälpämnen

Bunaltic innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Bunaltic innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per resoriblett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Pediatrik population

Användning hos ungdomar (15-< 18 år)

På grund av avsaknad av data för ungdomar (15-< 18 år) ska patienter i denna åldersgrupp övervakas extra

noggrant under behandling.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Bunolict ska inte tas tillsammans med:

- alkoholhaltiga drycker eller mediciner som innehåller alkohol, då alkohol ökar den sedativa effekten av buprenorfin (se avsnitt 4.7).

Bunolict ska användas med försiktighet när det ges tillsammans med:

- sedativa såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel:
Samtidig användning av opioider med sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel ökar risken för sederig, andningsdepression, koma och död på grund av den additiva CNS-depressiva effekten. Dosering och duration av samtidig användning av sederande läkemedel ska begränsas (se avsnitt 4.4). Patienter bör varnas om att det är extremt farligt att självadministrera icke-ordinerade bensodiazepiner samtidigt som man tar den här produkten och bör också förmanas om att endast använda bensodiazepiner samtidigt med denna produkt om så ordinerats av deras läkare (se avsnitt 4.4).
- samtidig användning av buprenorfin/naloxon och gabapentinoider (gabapentin och pregabalin) kan leda till andningsdepression, hypotoni, djup sederig, koma eller död (se avsnitt 4.4).
- andra centralt dämpande substanser, andra opioidderivat (t.ex. metadon, analgetika och hostdämpande medel), vissa antidepressiva, sederande H1-receptorantagonister, barbiturater, anxiolytika utöver bensodiazepiner, neuroleptika, klonidin och relaterade substanser. Dessa kombinationer ökar den centrala dämpningen. Den reducerade vakenhetsgraden kan göra att framförande av fordon och användning av maskiner blir riskfylld.
- det kan dessutom vara svårt att ge adekvat smärtlindring när en fullständig opioidagonist administreras till patienter som tar buprenorfin/naloxon. Det finns därför en risk att överdosera med en fullständig agonist, särskilt vid försök att hantera buprenorfinets delvis agonistiska effekter eller när plasmanivåerna av buprenorfin minskar.
- 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).
- naltrexon och nalmeften är opioidantagonister som kan blockera de farmakologiska effekterna av buprenorfin. Samtidig användning under behandling med buprenorfin/naloxon är kontraindicerat på grund av den potentiellt farliga interaktion som kan framkalla ett plötsligt utbrott av långvariga och intensiva opioida abstinensbesvär (se avsnitt 4.3).
- CYP3A4-hämmare: En interaktionsstudie med buprenorfin och ketokonazol (en potent hämmare av CYP3A4) resulterade i ökat C_{max} och AUC (ytan under kurvan) av buprenorfin (ungefär 50 % respektive 70 %) och till en mindre grad av norbuprenorfin. Patienter som får buprenorfin/naloxon ska övervakas noggrant och kan behöva dosreducering i kombination med potenta CYP3A4-hämmare (t.ex. proteashämmare som ritonavir, nelfinavir eller indinavir eller antimykotikum av azoltyp som ketokonazol eller itrakonazol, makrolidantibiotika).
- CYP3A4-inducerare: Samtidig användning av CYP3A4-inducerare med buprenorfin kan minska plasmakoncentrationen av buprenorfin, vilket potentiellt kan resultera i en ineffektiv behandling av opioidberoende med buprenorfin. Det rekommenderas att patienter som tar buprenorfin/naloxon följs noggrant om inducerare (t.ex. fenobarbital, karbamazepin, fenytoin, rifampicin) administreras samtidigt.

Buprenorfindosen eller CYP3A4-induceraren kan behöva justeras.

- Samtidig användning av monoaminoxidashämmare (MAOI) kan framkalla förstärkt effekt av opioider, baserat på erfarenhet av morfin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns ej tillräckliga data från användningen av buprenorfin/naloxon under graviditeten. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd.

I slutet av graviditeten kan buprenorfin framkalla andningsdepression hos det nyfödda barnet även efter en kort behandlingsperiod. Långtidsbehandling med buprenorfin under de tre sista månaderna av graviditeten kan orsaka abstinenssyndrom hos det nyfödda barnet (t.ex. hypertoni, neonatal tremor, neonatal agitation, myoklonus eller konvulsioner). Syndromet är i regel fördröjt, i flera timmar till flera dagar efter födseln.

På grund av den långa halveringstiden för buprenorfin bör övervakning av det ofödda barnet under flera dagar i slutet av graviditeten övervägas för att förebygga risken för andningsdepression eller abstinenssyndrom hos nyfödda.

Dessutom bör användningen av buprenorfin/naloxon under graviditet utvärderas av läkaren.

Buprenorfin/naloxon bör tas under graviditeten endast om den potentiella fördelen uppväger den potentiella risken för fostret.

Amning

Det är okänt om naloxon utsöndras i bröstmjolk. Buprenorfin och dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Hos rätta har buprenorfin setts hämma mjölkproduktionen. Amning ska därför avbrytas under behandling med Bunalict.

Fertilitet

Djurstudier har visat på en minskning av fertilitet hos honor vid höga doser (systemisk exponering > 2,4 gånger den humana exponeringen vid den högsta rekommenderade dosen på 24 mg buprenorfin, baserat på AUC) (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Buprenorfin/naloxon har en mild till måttlig inverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner när det ges till opioidberoende patienter. Produkten kan orsaka dåsighet, yrsel eller nedsatt tankeförmåga, särskilt under behandlingens inledning och under dosjustering. Om det tas tillsammans med alkohol eller centralt dämpande substanser kan effekten sannolikt bli mer uttalad (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Patienter bör varnas för att framföra fordon eller använda farliga maskiner ifall buprenorfin/naloxon påverkar deras förmåga att utföra sådana aktiviteter negativt.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligast förekommande behandlingsrelaterade biverkningarna rapporterade i kliniska studier var förstoppning och symtom relaterade till abstinens (t.ex. sömnlöshet, huvudvärk, illamående, svettningar och smärta). Rapporten om krampanfall, kräkningar, diarré och förhöjda leverfunktionstester sågs som allvarliga.

Biverkningstabell

Tabell 1 visar biverkningarna som rapporterats i pivotala kliniska studier med buprenorfin/naloxon i vilka 342 av 472 patienter (72,5 %) rapporterade behandlingsrelaterade biverkningar, samt biverkningar som

rapporterats under uppföljning efter introduktionen på marknaden.

Dessa reaktioner är listade i tabell 1 efter klassificering i organsystem och frekvens:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Tabell 1: Behandlingsrelaterade biverkningar som rapporterats i kliniska studier och under uppföljning efter introduktionen på marknaden av buprenorfin/naloxon

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
<i>Infektioner och infestationer</i>		Influensa Infektion Faryngit Rinit	Urinvägsinfektion Vaginit	
<i>Blodet och lymfsystemet</i>			Anemi Leukocytos Leukopeni Lymfadenopati Trombocytopeni	
<i>Immunsystemet</i>			Överkänslighet	Anafylaktisk chock
<i>Metabolism och nutrition</i>			Minskad aptit Hyperglykemi Hyperlipidemi Hypoglykemi	
<i>Psykiska störningar</i>	Sömnlöshet	Ångest Depression Minskad libido Nervositet Onormala tankar	Onormala drömmar Agitation Apati Personlighetsförändring Drogberoende Eufori Fientlighet	Hallucinationer
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Huvudvärk	Migrän Yrsel Hypertoni Parestesi Somnolens	Minnesförlust Hyperkinesi Krampanfall Talrubbing Tremor	Hepatisk encefalopati Svimning
<i>Ögon</i>		Amblyopi Lakrimationers störning	Konjunktivit Mios	
<i>Öron och balansorgan</i>				Yrsel
<i>Hjärtat</i>			Angina pectoris Bradykardi Hjärtinfarkt Palpitation Takykardi	
<i>Blodkärlet</i>		Hypertension Vasodilatation	Hypotoni	Ortostatisk hypotoni
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>		Hosta	Astma Dyspné Gäspningar	Bronkospasm Andningsdepression

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
<i>Magtarm-kanalen</i>	Förstoppning Illamående	Buksmärtor Diarré Dyspepsi Flatulens Kräkningar	Ulcerös stomatit Missfärgning av tungan	Karies
<i>Lever och gallvägar</i>				Hepatit Akut hepatit Gulsot Levernekros Hepatorenalt syndrom
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	Svettningar	Klåda Utslag Urtikaria	Akne Alopeci Exfoliativ dermatit Torr hud Hudknutor	Angioödem
<i>Muskulo- skeletala systemet och bindväv</i>		Ryggsmärtor Artralgi Muskelspasmer Myalgi	Artrit	
<i>Njurar och urinvägar</i>		Urinabnormalitet	Albuminuri Dysuri Hematuri Njursten Urinretention	
<i>Reproduktions-organ och bröstkörtel</i>		Impotens	Amenorré Ejakulationsstörningar Menorragi Metroorragi	
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings-stället</i>	Abstinenssyndrom	Asteni Bröstmärtor Frossa Fever Sjukdomskänsla Smärtor Perifera ödem	Hypotermi	Abstinenssyndrom hos nyfödda
<i>Undersökningar</i>		Onormalt lever-funktionstest Viktminskning	Ökning av blodkreatinin	Ökning av transaminaser
<i>Skador, förgiftningar och behandlings-komplikationer</i>		Skada	Värmeslag	

Beskrivning av utvalda biverkningar

Vid intravenöst missbruk har vissa biverkningar förknippats med missbruket snarare än med läkemedlet, bl.a. har lokala reaktioner, ibland septiska (abscess, celluliter) och potentiellt allvarlig akut hepatit och andra infektioner som pneumoni och endokardit rapporterats (se avsnitt 4.4).

Hos patienter med ett påtagligt drogberoende kan inledande administrering av buprenorfin ge ett drogabstinenssyndrom liknande det som förknippas med naloxon (se avsnitt 4.2 och 4.4).

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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom

Andningsdepression till följd av dämpning av centrala nervsystemet är det huvudsakliga symtom som kräver behandling vid överdos, eftersom det kan leda till andningsstillestånd och död. Tecken på överdosering kan också vara somnolens, amblyopi, mios, hypotension, illamående, kräkningar och/eller talstörningar.

Hantering

Allmänna stödjande åtgärder vidtas inklusive noggrann övervakning av patientens respiratoriska och kardiella status. Symtomatisk behandling av andningsdepression och allmänna intensivvårdande åtgärder ska sättas in. Öppna luftvägar och andningshjälp eller ventilationskontroll måste säkerställas. Patienten ska flyttas till en miljö med fullständiga resurser för återupplivning.

Om patienten kräks måste åtgärder vidtas för att förhindra aspiration av kräkningen.

Användning av en opioidantagonist (dvs. naloxon) rekommenderas trots den måttliga effekt den kan ha för att häva andningssymtomen orsakade av buprenorfin jämfört med dess effekt på opioider med fullständig agonistisk effekt.

Om naloxon används bör den långa verknings tiden för buprenorfin beaktas när det ska beslutas om hur lång tid som behövs för behandling och medicinsk övervakning för att häva effekterna vid en överdos. Naloxon kan ha en snabbare clearance än buprenorfin, vilket möjliggör att tidigare kontrollerade överdossymtom för buprenorfin återkommer. Det kan därför vara nödvändigt med en kontinuerlig infusion. Om infusion ej är möjligt kan det krävas upprepade doser av naloxon. Pågående intravenösa infusionshastigheter bör titreras enligt patientens reaktion.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga läkemedel med verkan på nervsystemet, medel vid behandling av beroendetillstånd. ATC-kod: N07BC51

Verkningsmekanism

Buprenorfin är en partiell opioidagonist/antagonist som binder till μ och κ (kappa-) opioida receptorer i hjärnan. Dess verksamhet inom opioid underhållsbehandling tillskrivs den långsamma reversibla kopplingen till μ -opioida receptorer, som under en förlängd period kan minimera drogbehovet hos missbrukande patienter.

Takeffekten hos opioidagonister observerades i kliniskt farmakologiska studier hos opioidberoende personer.

Naloxon är en antagonist till μ -opioida receptorer. När det administreras peroralt eller sublingualt i normala doser till patienter som går igenom opioidabstinens uppvisar naloxon små eller inga farmakologiska effekter på grund av dess nästan totala förstapassagemetabolism. När det administreras intravenöst till opioidberoende personer ger förekomsten av naloxon i Bunalict dock påtagliga opioida antagonistiska effekter samt opioidabstinens och förhindrar därmed intravenöst missbruk.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekt- och säkerhetsdata för buprenorfin/naloxon kommer primärt från en ettårsstudie, som omfattade en 4-veckors randomiserad, dubbelblind jämförelse av buprenorfin/naloxon, buprenorfin och placebo följt av en 48-veckors säkerhetsstudie av buprenorfin/naloxon. I denna studie randomiserades 326 heroinberoende försökspersoner till antingen 16 mg buprenorfin/naloxon per dag, 16 mg buprenorfin per dag eller placebo. För de försökspersoner som randomiserades till någon av de aktiva behandlingarna inleddes doseringen med 8 mg buprenorfin dag 1, följt av 16 mg (två 8 mg) buprenorfin dag 2. Dag 3 växldes de som randomiserats till buprenorfin/naloxon över till kombinationstabletten. Försökspersonerna besökte dagligen kliniken (måndag till fredag) för utvärdering av dosering och effekt. "Ta hem" doser tillhandahölls för veckosluten. Den primära studiejämförelsen var att undersöka effekten av vardera buprenorfin och buprenorfin/naloxon jämfört med placebo. Andelen av de tre urinprov som togs varje vecka som var negativa avseende opioider som inte ingick i studien var statistiskt sett högre för både buprenorfin/naloxon jämfört med placebo ($p < 0,0001$) och buprenorfin jämfört med placebo ($p < 0,0001$).

I en dubbelblind, dubbel-dummy, parallellgruppsstudie, som jämförde en etanollösning av buprenorfin med en fullständig agonist som aktiv kontroll, randomiserades 162 försökspersoner till att erhålla den sublinguala etanollösningen av buprenorfin 8 mg/dag (en dos som på ett ungefär motsvarar 12 mg/dag av buprenorfin/naloxon) eller två relativt låga doser av aktiv kontroll, varav en var låg nog att agera som alternativ till placebo, under en 3 till 10 dagars induktionsfas, en 16 veckor lång underhållsfas och en 7 veckor lång avgiftningsfas. Buprenorfin titrerades till en underhållsdos dag 3. Aktiva kontrolldoser titrerades mer gradvis. Baserat på kvarstående i behandling och andelen av de tre urinprov som togs varje vecka, som var negativa avseende opioider som inte ingick i studien, var buprenorfin mer effektiv än den lägre kontrolldosen i att behålla heroinmissbrukare i behandling och att reducera deras användning av opioider under behandlingen. Effekten av 8 mg buprenorfin per dag var jämförbar med den måttligt aktiva kontrollen, men ekvivalens kunde inte påvisas.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Buprenorfin

Absorption

Vid peroralt intag genomgår buprenorfin förstapassagemetabolism med N-dealkylering och glukuronkonjugering i tunntarm och lever. Peroral användning av detta läkemedel är därför olämpligt.

Maximala plasmakoncentrationer uppnås 90 minuter efter sublingual administrering. Plasmanivåer av buprenorfin ökar med den sublinguala dosen av buprenorfin/naloxon. Både C_{max} och AUC för buprenorfin ökade med ökad dos (i intervallet 4-16 mg), även om ökningen var proportionellt lägre än dosökningen.

Tabell 2. Genomsnittliga farmakokinetiska parametrar för buprenorfin

Farmakokinetisk parameter	buprenorfin/naloxon 4 mg	buprenorfin/naloxone 8 mg	buprenorfin/naloxone 16 mg
C_{max} · ng/ml	1,84 (39)	3,0 (51)	5,95 (38)
AUC_{0-48} timme · ng/ml	12,52 (35)	20,22 (43)	34,89 (33)

Tabell 3. Förändring av farmakokinetiska parametrar hos buprenorfin/naloxon film administrerad sublinguallt eller buckalt jämfört med buprenorfin/naloxon sublingual resoriblett

Dos	Farmako- kinetisk parameter	Ökning av buprenorfin			Farmako- kinetisk parameter	Ökning av naloxon		
		Film sublinguallt jämfört med resoriblett sublinguallt	Film buckalt jämfört med resoriblett sublinguallt	Film buckalt jämfört med film sublinguallt		Film sublinguallt jämfört med resoriblett sublinguallt	Film buckalt jämfört med resoriblett sublinguallt	Film buckalt jämfört med film sublinguallt
1 x 2 mg /0,5 mg	C _{max}	22 %	25 %	-	C _{max}	-	-	-
	AUC _{0-senast}	-	19 %	-	AUC _{0-senast}	-	-	-
2 x 2 mg /0,5 mg	C _{max}	-	21 %	21 %	C _{max}	-	17 %	21 %
	AUC _{0-senast}	-	23 %	16 %	AUC _{0-senast}	-	22 %	24 %
1 x 8 mg /2 m g	C _{max}	28 %	34 %	-	C _{max}	41 %	54 %	-
	AUC _{0-senast}	20 %	25 %	-	AUC _{0-senast}	30 %	43 %	-
1 x 12 m g/3 mg	C _{max}	37 %	47 %	-	C _{max}	57 %	72 %	9 %
	AUC _{0-senast}	21 %	29 %	-	AUC _{0-senast}	45 %	57 %	-
1 x 8 mg /2 m g plus 2 x 2 mg /0,5 mg	C _{max}	-	27 %	13 %	C _{max}	17 %	38 %	19 %
	AUC _{0-senast}	-	23 %	-	AUC _{0-senast}	-	30 %	19 %

Anm. 1. ”-” betyder ingen förändring när 90 % konfidensintervall för geometriska medelkvoter för C_{max} och AUC_{0-senast} ligger inom 80 % till 125 %.

Anm. 2. Det saknas data för film med styrkan 4 mg/1 mg; dess sammansättning är proportionell med filmen med styrka 2 mg/0,5 mg och storleken är densamma som för filmen 2 × 2 mg/0,5 mg.

Distribution

Absorptionen av buprenorfin följs av en snabb distributionsfas (med en halveringstid för distribution på 2 till 5 timmar).

Buprenorfin är starkt lipofilt vilket leder till snabb penetrering av blod-hjärnbarriären.

Buprenorfin är till cirka 96 % proteinbundet, främst till alfa- och betaglobulin.

Biotransformation

Buprenorfin metaboliseras främst genom N-dealkylering via mikrosomalt CYP3A4 i levern. Modersubstansen och den primära dealkylerade metaboliten, norbuprenorfin, genomgår därefter glukoronidering.

Norbuprenorfin binder till opioidreceptorer *in vitro*. Det är dock inte känt om norbuprenorfin bidrar till den totala effekten av buprenorfin/naloxon.

Eliminering

Elimineringen av buprenorfin är bi- eller tri-exponentiell och har en genomsnittlig halveringstid från plasma på 32 timmar.

Buprenorfin elimineras i feces (ca 70 %) genom gallutsöndring av de glukuronkonjugerade metaboliterna, och resten (ca 30 %) elimineras via urinen.

Linjäritet/icke-linjäritet

C_{max} och AUC för buprenorfin ökar linjärt med ökande dos (i intervallet 4 till 16 mg), även om ökningen inte är direkt dosproportionell.

Naloxon

Absorption och distribution

Efter sublingual administrering av buprenorfin/naloxon är plasmakoncentrationerna av naloxon låga och minskar snabbt. De genomsnittliga högsta plasmakoncentrationerna av naloxon var för låga för att bedöma dosproportionalitet.

Naloxon påverkar inte farmakokinetiken för buprenorfin. Både buprenorfin sublingual resoriblett och buprenorfin/naloxon sublingual film ger liknande plasmakoncentrationer av buprenorfin.

Distribution

Naloxon är till cirka 45 % proteinbundet, främst till albumin.

Biotransformation

Naloxon metaboliseras i levern, primärt genom glukuronidkonjugering, och utsöndras via urinen. Naloxon undergår direkt glukuronidering till naloxon-3-glukoronid, samt N-dealkylering och reduktion av 6-oxo-gruppen.

Eliminering

Naloxon utsöndras i urinen, med en genomsnittlig halveringstid i plasma på mellan 0,9 och 9 timmar.

Särskilda populationer

Äldre

Inga farmakokinetiska data finns tillgängliga för äldre patienter.

Nedsatt njurfunktion

Renal eliminering spelar en relativt liten roll (ca 30 %) för buprenorfin/naloxons totala clearance. Det krävs inga dosjusteringar baserade på njurfunktion men försiktighet rekommenderas vid dosering till patienter med svår njurfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.3).

Nedsatt leverfunktion

Effekterna av nedsatt leverfunktion på farmakokinetiken för buprenorfin och naloxon har utvärderats i en studie efter marknadsföring.

Tabell 4 summerar resultaten från en prövning där exponeringen för buprenorfin och naloxon efter administrering av buprenorfin/naloxon 2,0/0,5 mg som sublingual resoriblett mättes hos friska försökspersoner och hos försökspersoner med olika grad av nedsatt leverfunktion.

Tabell 4. Effekter av nedsatt leverfunktion på farmakokinetiska parametrar för buprenorfin och naloxon efter administrering av buprenorfin/naloxon (relativ förändring jämfört med friska patienter)

PK Parameter	Lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh Klass A) (n=9)	Måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh Klass B) (n=8)	Svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh Klass C) (n=8)
Buprenorfin			
C _{max}	1,2-faldig ökning	1,1-faldig ökning	1,7-faldig ökning
AUC _{senast}	Lika som kontroll	1,6-faldig ökning	2,8-faldig ökning
Naloxon			
C _{max}	Lika som kontroll	2,7-faldig ökning	11,3-faldig ökning

AUC _{senast}	0,2-faldig minskning	3,2-faldig ökning	14,0-faldig ökning
-----------------------	----------------------	-------------------	--------------------

Sammantaget ökade plasmaexponeringen av buprenorfin ungefär 3-faldigt hos patienter med svår leverfunktionsnedsättning, medan plasmaexponeringen av naloxon ökade 14-faldigt hos patienter med svår leverfunktionsnedsättning.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Kombinationen av buprenorfin och naloxon har studerats i akuta och upprepade (upp till 90 dagar hos råtta) toxicitetsstudier hos djur. Ingen synergistisk toxicitetsförstärkning har observerats.

Biverkningar baserades på den kända farmakologiska aktiviteten hos opioid-agonist- och/eller antagonistsubstanser.

Kombinationen (4:1) av buprenorfinhydroklorid och naloxonhydroklorid var inte mutagen i ett bakteriellt mutationstest (Ames test) och var inte klastogen i ett cytogenetiskt *in vitro* test av humana lymfocyter eller i ett intravenöst mikrokärntest hos råtta.

Reproduktionsstudier med peroral administrering av buprenorfin:naloxon (ratio 1:1) tyder på att embryoletalitet förekom hos råtta vid förekomst av toxicitet hos moderdjuret för alla doser. Den lägsta dosen som studerades representerade en exponeringsmultipel av 1 gång för buprenorfin och 5 gånger för naloxon vid den maximala terapeutiska dosen för människa beräknad på mg/m² basis. Ingen utvecklingstoxicitet observerades hos kanin vid doser som var toxiska för moderdjuret. Teratogenicitet har heller inte observerats hos vare sig råtta eller kanin. Ingen peri-postnatal studie har genomförts med buprenorfin/naloxon. Maternell peroral administrering av höga doser buprenorfin under dräktighet och laktation resulterade dock i svår nedkomst (möjligen som ett resultat av den sederande effekten av buprenorfin), hög neonatal mortalitet och en måttlig fördröjning i utvecklingen av några neurologiska funktioner ("surface righting reflex" och reaktion vid oväntade yttre stimuli) hos neonatala råttor.

Administrering av buprenorfin/naloxon tillsammans med föda till råtta vid dosnivåer på 500 ppm eller mer gav en minskning av fertiliteten, som visades genom minskad befruktningstakt hos honor. En dos på 100 ppm administrerad tillsammans med föda (uppskattad exponering ungefär 2,4 gånger för buprenorfin vid en human dos på 24 mg buprenorfin/naloxon baserat på AUC, plasmanivåer av naloxon var inte detekterbara hos råtta) hade ingen negativ effekt på fertiliteten hos honor.

En karcinogenicitetsstudie med buprenorfin/naloxon utfördes på råtta med doserna 7, 30 och 120 mg/kg/dag, med uppskattade exponeringsmultipler på 3 till 75 gånger, baserat på en human daglig dos om 16 mg sublinguallt, beräknad på mg/m² basis). Statistiskt signifikanta öknings av incidensen för godartad testikulärt interstitiellt (Leydigs) celladenom observerades i alla doseringsgrupperna.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Mannitol (E421)
Majsstärkelse
Povidon K 30
Vattenfri citronsyra
Natriumcitrat
Smakämnen (citron och lime)
Acesulfamkalium
Natriumstearyl fumarat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Barnskyddande, avdragbara endosblister: Polyamid/Aluminium/PVC/Aluminium/PET

Förpackningsstorlekar: 7x1, 28x1 och 49x1 resoribletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

2 mg/0,5 mg: 55581

8 mg/2 mg: 55582

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2017-10-25

Datum för den senaste förnyelsen: 2022-09-21

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-10-30