PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Buprenorfin Actavis 2 mg, sublinguala resoribletter
Buprenorfin Actavis 8 mg, sublinguala resoribletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje sublingual resoriblett innehåller 2 mg buprenorfin (som buprenorfinhydroklorid).
Varje sublingual resoriblett innehåller 8 mg buprenorfin (som buprenorfinhydroklorid).

Hjälpämnen med känd effekt
Varje 2 mg sublingual resoriblett innehåller 43,9 mg laktosmonohydrat och 0,19 mg para-orange (E110).
Varje 8 mg sublingual resoriblett innehåller 175,6 mg laktosmonohydrat och 0,76 mg para-orange (E110).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Resoriblett, sublingual.

2 mg: ej dragerade, ljusorange, 5x8 mm ovala, bikonvexa resoribletter märkta med ”B” på ena sidan.
8 mg: ej dragerade, ljusorange, 7,35x13,35 mm ovala, bikonvexa resoribletter märkta med ”B” på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Substitutionsbehandling vid opioidberoende inom ramen för medicinsk, social och psykologisk behandling.

4.2 Dosering och administreringssätt

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

Dosering
Behandling med buprenorfin sublinguala resoribletter är avsedd för användning hos vuxna och ungdomar över 15 år som har samtyckt till behandling mot sitt missbruk.

Försiktighetsåtgärder före behandling
Mätningar av leverfunktion och dokumentation av hepatitserologi rekommenderas innan behandlingen inleds. Patienter som är positiva för viral hepatit, som samtidigt behandlas med läkemedel (se avsnitt 4.5) och/eller har nedsatt leverfunktion riskerar att få en accelererande leverskada. Regelbundna kontroller av leverfunktionen rekommenderas (se avsnitt 4.4).
Innan behandlingen inleds ska typ av opioidberoende (d v s lång- eller kortverkande opioid), tid sedan senaste opioidanvändning samt grad av opiatberoende beaktas. För att undvika utveckling av

abstinenssymtom ska behandling med buprenorfin inledas när objektiva och klara tecken på abstinens föreligger (påvisade genom t.ex. poäng som indikerar mild till moderat abstinens på den validerade COWS-skalan (Clinical Opioid Withdrawal Scale)).

- **Patienter beroende av heroin eller kortverkande opioider:** När behandlingen inleds ska den första dosen av Buprenorfin Actavis tas då abstinenssymtom uppträder, men inte mindre än 6 timmar efter det att patienten senast använde opioider.

- **Patienter som får metadon:** Innan buprenorfinbehandling inleds ska metadondosen minskas till maximalt 30 mg/dag. Den första dosen av Buprenorfin Actavis ska tas då abstinenssymtom uppträder, men inte mindre än 24 timmar efter det att patienten senast använde metadon p.g.a. metadons långa halveringstid. Buprenorfin kan utlösa abstinenssymtom hos patienter som är beroende av metadon.

Inledande behandling (induktionsbehandling)
Den rekommenderade startdosen är från 0,8 mg till 4 mg buprenorfin som en dos dagligen. Ytterligare en dos på 2 till 4 mg buprenorfin kan ges första dagen beroende på den enskilda patientens behov. Eftersom Buprenorfin Actavis endast finns i styrkorna 2 och 8 mg, kan inte de lägre doserna uppnås med denna produkt. Därmed hänvisas till andra buprenorfinprodukter med lämplig styrka för den inledande behandlingen.
Under behandlingsstart rekommenderas daglig övervakning av doseringen för att säkerställa korrekt sublingual placering av tabletten och för att observera patientens svar på behandlingen som en vägledning för effektiv dostitrering enligt klinisk effekt.

Dosjustering och underhåll
Dosen av buprenorfin ska ökas successivt baserat på den kliniska effekten hos den enskilde patienten. Den genomsnittliga dagliga dosen är 8 mg. Majoriteten av patienterna kommer inte att behöva doser över 16 mg/dag. Dock har effekten och säkerheten av buprenorfintabletter testats i kliniska prövningar i doser upp till 24 mg per dag.

Dosen titreras i enlighet med upprepad bedömning av patientens kliniska status och helhetsomhändertagandet av patienten. Otillfredsställande stabilisering på 16 mg per dag kan vara relaterat till potentiell felanvändning eller samtidiga psykiatriska sjukdomstillstånd. I detta fall ska alternativa behandlingsmöjligheter beaktas.

Under inledningen av behandlingen rekommenderas daglig dispensering av buprenorfin. Efter stabilisering kan en pålitlig patient ges en mängd av Buprenorfin Actavis som motsvarar flera dagars behandling. Det rekommenderas att mängden Buprenorfin Actavis begränsas till 7 dagar eller i enlighet med lokala krav.

Dosering mer sällan än dagligen
Efter att en tillfredsställande stabilisering har uppnåtts kan doseringsfrekvensen av buprenorfin minskas till varannan dag med två gånger den individuellt titrerade dagliga dosen. Till exempel kan en patient som stabiliserats på en daglig dos på 8 mg ges 16 mg varannan dag, med doseringsuppehåll varannan dag. Däremot får den dos som ges på någon dag inte överstiga 24 mg. Hos vissa patienter kan frekvensen av buprenorfindoseringen minskas till 3 gånger i veckan (t ex måndag, onsdag och fredag) efter att en tillfredsställande stabilisering har uppnåtts. Dosen på måndagen och onsdagen ska vara två gånger den individuellt titrerade dagliga dosen, och dosen på fredagen ska vara tre gånger den individuellt titrerade dagliga dosen. De övriga dagarna ges ingen dos. Dosen som ges under en dag får dock aldrig överskrida 24 mg. Denna doseringsregim är inte lämplig för patienter som är i behov av titrerade dagliga doser > 8 mg/dag.

Dosreduktion och avslutande av behandling

Efter att tillfredsställande stabilisering har uppnåtts kan doseringen gradvis minskas till en lägre underhållsdos, om patienten samtycker. I gynnsamma fall kan behandlingen sättas ut.
De sublinguala resoribletterna finns tillgängliga i styrkor på 2 mg och 8 mg, vilket ger möjlighet till nedtitrering av dosen. Patienterna ska övervakas efter avslutad behandling, på grund av risken för återfall.

Speciella populationer

Äldre
Säkerhet och effekt av buprenorfin hos äldre patienter över 65 år har inte fastställts. Ingen rekommendation om dosering kan ges.

Pediatrisk population
Buprenorfin rekommenderas inte till barn och ungdomar under 15 år på grund av avsaknad av data avseende säkerhet och effekt.

Patienter med nedsatt leverfunktion
Effekten av nedsatt leverfunktion på farmakokinetiken för buprenorfin utvärderades i en studie efter godkännande för försäljning. Buprenorfin metaboliseras i stor utsträckning i levern och plasmanivåerna visade sig vara högre för buprenorfin hos patienter med måttligt och gravt nedsatt leverfunktion än hos friska försökspersoner. Patienter bör övervakas med avseende på tecken och symtom på toxicitet eller överdosering orsakad av ökade nivåer av buprenorfin. Buprenorfin Actavis sublinguala tabletter ska användas med försiktighet till patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2). Hos patienter med grav leverinsufficiens är användningen av buprenorfin kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Patienter med nedsatt njurfunktion
Dosjustering av buprenorfin är inte nödvändig hos patienter med nedsatt njurfunktion. Försiktighet rekommenderas vid dosering till patienter med gravt nedsatt njurfunktion (CL_{cr} < 30 ml/min (se avsnitt 5.2).

Administreringssätt
Administreras sublingualt. Läkaren måste upplysa patienten om att den sublinguala vägen är den enda effektiva och säkra administreringsvägen för detta läkemedel (se avsnitt 4.4). Buprenorfin Actavis sublinguala resoribletter ska placeras under tungan till dess de lösts upp fullständigt, vilket vanligen tar 5–10 minuter.

Resoribletten ska inte sväljas, krossas eller tuggas.

Behandlingsmål och utsättning
Innan behandling med Buprenorfin Actavis påbörjas ska en behandlingsstrategi inklusive behandlingstid och behandlingsmål bestämmas tillsammans med patienten. Under behandlingen ska det förekomma täta kontakter mellan läkaren och patienten för att utvärdera behovet av fortsatt behandling, överväga utsättning och justera doserna vid behov. När en patient inte längre behöver behandling med Buprenorfin Actavis kan det vara lämpligt att gradvis trappa ner dosen för att förhindra utsättningssymtom (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- svår respiratorisk insufficiens
- svår leverinsufficiens
- akut alkoholism eller *delirium tremens*.

4.4 Varningar och försiktighet

Varningar
Buprenorfin sublinguala resoribletter rekommenderas enbart för behandling av opioidberoende.
Det rekommenderas också att behandlingen förskrivs av läkare som har erfarenhet av behandling av opioidberoende patienter.

Användning hos ungdomar: På grund av avsaknad av data för ungdomar (mellan 15 och 18 år) ska behandling av patienter ur denna åldersgrupp följas upp noggrannare än vanligt.

Läkaren ska beakta risken för missbruk och felaktig användning (t ex iv-administrering), särskilt i början av behandlingen.

Felaktig användning, missbruk och illegal användning
Buprenorfin kan användas på fel sätt eller missbrukas på samma sätt som andra opioider, såväl lagliga som olagliga. Exempel på risker med felaktig användning eller missbruk är överdosering, spridning av blodburna virusinfektioner eller lokala infektioner, andningsdepression och leverskada. Felaktig användning av buprenorfin av någon annan än den person som läkemedlet är ordinerat till, ökar risken för nya läkemedelsberoende patienter med buprenorfin som primär missbrukardrog. En sådan situation kan uppstå om läkemedlet distribueras illegalt, antingen av den behandlade patienten eller genom att läkemedlet inte skyddats mot stöld.

Suboptimal behandling med buprenorfin kan öka risken för felaktig användning och därpå följande överdosering eller avhopp från behandlingen om patienten som är underdoserad med buprenorfin fortsätter att självmedicinera sina okontrollerade abstinenssymptom med opioider, alkohol eller annan sedativ hypnotika som t.ex. bensodiazepiner.

För att minska risken för felaktig användning, missbruk och illegal användning ska läkare vidta lämpliga försiktighetsåtgärder vid förskrivning och utlämning av buprenorfin, t.ex. undvika att förnya recept flera gånger tidigt under behandlingen och ha uppföljningsbesök för patienter med klinisk övervakning lämplig för patientens stabilitetsnivå.

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

Innan behandling med Buprenorfin Actavis påbörjas, och under behandlingen, ska behandlingsmål och en plan för utsättning bestämmas tillsammans med patienten (se avsnitt 4.2).

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

Risker med samtidig användning av sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel
Samtidig användning av buprenorfin och sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel kan leda till sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker förbehålls

samtidig förskrivning av dessa sedativa läkemedel till patienter för vilka andra behandlingsalternativ inte är möjliga. Om det beslutas att förskriva buprenorfin samtidigt med sedativa läkemedel, ska lägsta effektiva dos användas och behandlingstiden ska vara så kort som möjligt.
Patienterna ska följas noga avseende tecken och symtom på andningsdepression och sedering. I detta avseende är det starkt rekommenderat att informera patienten och dess vårdgivare om att vara uppmärksamma på dessa symtom (se avsnitt 4.5).

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

Andningsdepression
Några dödsfall på grund av andningsdepression har rapporterats, i vid användning av buprenorfin i kombination med bensodiazepiner (se avsnitt 4.5) eller när buprenorfin inte använts enligt förskrivarens instruktioner. Dödsfall har rapporterats i samband med samtidig administrering av buprenorfin och andra läkemedelsprodukter som orsakar CNS-depression, såsom alkohol eller andra opioider. Om buprenorfin ges till någon person som inte är opioidberoende och därmed inte uppnått tolerans mot effekterna av opioider, kan detta möjligen orsaka fatal andningsdepression.

Sublinguala buprenorfinresoribletter ska ges med försiktighet till patienter med andningssvikt (t.ex. kroniskt obstruktiv lungsjukdom, astma, cor pulmonale, sänkt andningsreserv, hypoxi, hyperkapni, existerande andningsdepression eller kyfoskolios).
Buprenorfin kan orsaka allvarlig, eventuellt fatal, andningsdepression hos barn som av misstag får i sig läkemedlet. Detta läkemedel bör förvaras utom räckhåll för barn.

CNS-depression
Buprenorfin kan orsaka dåsighet, speciellt om det används i kombination med alkohol eller andra ämnen som dämpar det centrala nervsystemets funktion (t.ex. bensodiazepiner, lugnande medel, sedativa läkemedel eller hypnotika) (se avsnitt 4.5 och 4.7).

Beroende
Buprenorfin är en partiell agonist till μ-opioidreceptorn och ett långvarigt bruk kan orsaka opioidberoende. Djurstudier, såväl som klinisk erfarenhet, har visat att buprenorfin kan orsaka beroende, men i lägre grad än fullständiga agonister (t.ex. morfin).

Ett abrupt avbrytande av behandlingen kan leda till ett fördröjt abstinenssyndrom.

Hepatit, leverpåverkan
Fall av akut leverskada har rapporterats hos opioidberoende missbrukare, både i kliniska prövningar och i biverkningsrapporter efter marknadsintroduktion. Spektrat av avvikelser sträcker sig från övergående asymtomatiska förhöjda levertransaminasvärden till fallrapporter om cytolytisk hepatit, leversvikt, levernekros, hepatorenalt syndrom, leverencefalopati och död. I många fall kan redan förekommande onormala leverenzymvärden, genetiskt betingad sjukdom, infektion med hepatit B- eller hepatit C-virus, alkoholmissbruk, anorexi, samtidig användning av andra potentiellt levertoxiska läkemedel och pågående användning av injicerade droger ha en orsakande eller bidragande roll. Dessa underliggande faktorer måste beaktas både innan buprenorfin skrivs ut samt under behandlingen. När leverpåverkan misstänks måste ytterligare biologisk och etiologisk utvärdering göras. Beroende på resultaten kan man som en försiktighetsåtgärd avbryta behandlingen för att undvika abstinenssymtom och förhindra återgång till missbruk av olagliga droger. Om behandlingen fortsätter ska leverfunktionen följas noggrant.

Påskyndade syndrom av opioidabstinens

När behandling med buprenorfin inleds måste läkaren vara medveten om den partiella agonistiska profilen hos buprenorfin och att detta kan påskynda abstinens hos opioidberoende patienter, särskilt om läkemedlet ges kortare tid än 6 timmar efter senaste användningen av heroin eller andra kortverkande opioider eller om det ges kortare tid än 24 timmar efter senaste dosen av metadon (se avsnitt 4.2). Patienter bör övervakas noggrant under övergångsperioden från metadon till buprenorfin eftersom abstinenssymtom har rapporterats. För att undvika utveckling av abstinenssymtom bör induktion med buprenorfin göras när objektiva tecken på måttlig abstinens är uppenbara (se avsnitt 4.2).
Omvänt kan abstinenssymtom även ha samband med suboptimal dosering.

Nedsatt leverfunktion
Effekterna av nedsatt leverfunktion på farmakokinetiken för buprenorfin har utvärderats i en studie efter godkännande för försäljning. Eftersom buprenorfin i stor utsträckning metaboliseras i levern såg man att plasmanivåerna för buprenorfin var förhöjda vid måttlig till svår leverfunktionsnedsättning. Patienterna ska övervakas med avseende på tecken och symtom på påskyndad opioidabstinens, toxicitet eller överdosering orsakat av ökade nivåer av buprenorfin. Buprenorfin ska användas med försiktighet till patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2). Hos patienter med grav leverinsufficiens är användningen av buprenorfin kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Nedsatt njurfunktion
Den renala eliminieringen spelar en relativt liten roll (30 %) i totalclearance av buprenorfin. Därför krävs ingen dosjustering på grund av njurfunktionen. Metaboliter av buprenorfin ackumuleras hos patienter med njursvikt. Försiktighet rekommenderas hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) (se avsnitt 5.2).

Serotonergt syndrom
Samtidig administrering av Buprenorfin Actavis 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.

Allmänna varningar angående användning av opioider
Buprenorfin kan orsaka ortostatisk hypotoni.
Opioider kan öka det cerebrospinala trycket, vilket kan orsaka krampanfall. Liksom med andra opioider krävs försiktighet hos patienter som använder buprenorfin och har anamnes på huvudskada, intrakraniella lesioner och ökat kraniellt tryck eller anamnes på krampanfall.
Opioider ska användas med försiktighet hos patienter med hypotoni, prostatahypertrofi eller uretrastenos.
Opioidinducerad mios, förändringar av medvetandenivån eller förändringar av smärtförnimmelsen som symptom på sjukdom kan försvåra utvärderingen av patienten och dölja diagnosen eller maskera det kliniska förloppet av en samtidig sjukdom.
Opioider ska användas med försiktighet hos patienter med myxoödem, hypotyreos eller adrenokortikal insufficiens (t.ex. Addisons sjukdom).
Opioider har visat sig öka trycket i gallgångarna och ska användas med försiktighet till patienter med funktionsstörningar i gallgångarna.
Opioider ska ges med försiktighet till äldre eller försvagade patienter.

Hjälpämnen

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

Para-orange
Detta läkemedel innehåller azo-färgämnet para-orange (E110) som kan orsaka allergiska reaktioner.

Natrium
Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per resoriblett, d.v.s. är nästintill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Buprenorfin ska inte intas med

- **alkoholhaltiga drycker eller läkemedel som innehåller alkohol**: alkohol ökar den sedativa effekten av buprenorfin (se avsnitt 4.7).

Buprenorfin ska användas med försiktighet tillsammans med

- **sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel:** samtidig användning av opioider med sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och död på grund av den additiva CNS-depressiva effekten. Dosering och duration av samtidig användning ska begränsas (se avsnitt 4.4). Patienter ska varnas för att det är extremt farligt att självadministrera bensodiazepiner samtidigt som man tar Buprenorfin Actavis, om det inte uttryckligen ordinerats av behandlande läkare.
- **andra CNS-depressiva läkemedel:** andra opioidderivat (t.ex. metadon, analgetika och hostdämpande läkemedel), vissa antidepressiva läkemedel, sederande HI-receptorantagonister, barbiturater, anxiolytika förutom bensodiazepiner, antipsykotika, klonidin och relaterade substanser: Dessa kombinationer förstärker den depressiva effekten på det centrala nervsystemet. Den minskade vakenhetsgraden kan göra det farligt att framföra fordon och använda maskiner.
- **gabapentinoider:** samtidig användning av Buprenorfin Actavis med gabapentinoider (gabapentin och pregabalin) kan resultera i andningsdepression, hypotoni, djup sedering, koma eller död (se avsnitt 4.4).
- **antikolinergika eller läkemedel med antikolinerg aktivitet:** samtidig administrering av buprenorfin och antikolinergika eller läkemedel med antikolinerg aktivitet (t.ex. tricykliska antidepressiva läkemedel, antihistaminer, antipsykotika, muskelavslappnande läkemedel, läkemedel mot Parkinson) kan resultera i ökade antikolinerga biverkningar.
- **opioidanalgetika:** det kan vara svårt att uppnå adekvat analgesi när en fullständig opioidagonist administreras till patienter som får buprenorfin. Det finns också en risk för överdosering med en fullständig agonist, särskilt vid försök att övervinna buprenorfinets effekter som partiell agonist, eller när plasmanivåerna av buprenorfin sjunker. Patienter som behöver smärtstillande läkemedel och samtidig behandling mot opioidberoende kan ha mest nytta av multidisciplinära vårdteam med specialister inom behandling av både smärta och opioidberoende.
- **naltrexon:** naltrexon är en opioidantagonist som kan blockera de farmakologiska effekterna av buprenorfin. Naltrexon kan orsaka plötsliga, långvariga och intensiva abstinenssymptom hos opioidberoende patienter som behandlas med buprenorfin.
- **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).

- **CYP3A4-hämmare:** en interaktionsstudie med buprenorfin och ketokonazol (en potent hämmare av CYP3A4) resulterade i ökat C_{max} och AUC för buprenorfin (cirka 50 % respektive 70 %) och i mindre utsträckning för metaboliten norbuprenorfin. Patienter som får Buprenorfin Actavis ska noggrant övervakas och dosreducering kan krävas vid kombination med potenta hämmare av CYP3A4 (t.ex. proteashämmare såsom ritonavir, nelfinavir och indinavir eller svampmedel av azoltyp, som ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol eller posakonazol; eller makrolidantibiotika).
- **CYP3A4-inducerare: s**amtidig användning av CYP3A4-inducerare och buprenorfin kan minska plasmakoncentrationen av buprenorfin, vilket kan leda till suboptimal behandling av opioidberoende med buprenorfin. Därför rekommenderas det att patienter som får buprenorfin övervakas noggrant om inducerare (t.ex. fenobarbital, karbamazepin, fenytoin, rifampicin) administreras samtidigt, och dosen av buprenorfin eller CYP3A4-inducerare kan behöva justeras därefter.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet
Buprenorfin ska endast användas under graviditet om nyttan uppväger den möjliga risken. 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 allmänhet fördröjt, från flera timmar till flera dagar efter födseln.
Om modern behandlas till slutet av graviditeten ska övervakning av det nyfödda barnet under flera dagar efter födseln övervägas, på grund av buprenorfins långa halveringstid, för att förebygga risken för andningsdepression eller abstinenssyndrom hos nyfödda.

Amning
Buprenorfin och dess metaboliter utsöndras i bröstmjölk. I höga doser verkar buprenorfin hämma mjölkproduktionen. Barnet kan gå upp mindre i vikt än förväntat. Amning ska därför avbrytas under behandling med buprenorfin.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

I allmänhet har buprenorfin liten till måttlig påverkan på förmågan att säkert framföra fordon, använda maskiner eller utföra andra farliga aktiviteter. Buprenorfin kan orsaka dåsighet, yrsel eller nedsatt tankeförmåga, särskilt under behandlingens inledning och under dosjustering.
Om det tas tillsammans med alkohol eller centralt dämpande substanser är effekten sannolikt mer uttalad (se avsnitt 4.4 och 4.5).
Patienter bör varnas för att framföra fordon eller använda farliga maskiner ifall buprenorfin påverkar deras förmåga att utföra sådana aktiviteter.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen
De vanligast förekommande behandlingsrelaterade biverkningarna rapporterade i pivotala kliniska studier var sådana relaterade till abstinens (t.ex. sömnlöshet, huvudvärk, illamående och hyperhidros och smärta).

Tabell över biverkningar
Tabell 1 summerar biverkningar som rapporterats i en pivotal klinisk studie.

Följande frekvenskonvention används för att bedöma biverkningar: mycket vanliga (≥1/10), vanliga (≥1/100, <1/10), mindre vanliga (≥1/1000, <1/100), sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000), mycket sällsynta (<1/10 000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1 inkluderar även de vanligaste biverkningarna som identifierats efter godkännande för försäljning. Händelser som inträffat i minst 1 % av de rapporter som sjukvårdspersonal rapporterat och som ansetts vara förväntade biverkningar har inkluderats i nedanstående tabell. Frekvens för sådana biverkningar som inte rapporterats i samband med pivotala studier kan inte utvärderas och är därför angivna som ”ingen känd frekvens”.

Organsystemklass	**Mycket vanliga**	**Vanliga**	**Mindre vanliga**	**Ingen känd frekvens**
Infektioner och infestationer		Bronkit, infektioner, influensa, faryngit, rinit		
Blodet och lymfsystemet		Lymfadenopati		
Immunsystemet		Överkänslighetsreaktioner		
Metabolism och nutrition		Minskad aptit		
Psykiatriska tillstånd	Sömnlöshet	Agitation, ångest, depression, fientligt beteende, nervositet, paranoia, avvikande tankegångar		Läkemedelsberoende, hallucinationer
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Yrsel, hypertoni, migrän, parestesi, somnolens, synkope, tremor		Talstörningar
Ögon		Förändrat tårflöde, mydriasis		Mios
Hjärtsjukdom		Palpitationer		
Blodkärl		Vasodilatation		Hypotension
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum		Hosta, dyspné, gäspningar, astma	Andningsdepression	
Magtarmkanalen	Illamående	Buksmärtor, förstoppning, diarré, muntorrhet, dyspepsi, störningar i magtarmkanalen, flatulens, tandbesvär, kräkningar		Karies
Lever och gallvägar			Levernekros, leverinflammation	
Hud och subkutan vävnad	Hyperhidros	Hudutslag, klåda		Urtikaria

Muskuloskeletala systemet och bindväv		Ledvärk, ryggsmärtor, skelettsmärtor, muskelspasmer, myalgi, nacksmärtor		
Njurar och urinvägar				Urinretention
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		Dysmenorré		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Abstinenssyndrom, smärta	Asteni, bröstsmärta, frossa, sjukdomskänsla, perifert ödem, pyrexi		Abstinenssyndrom hos nyfödda
Undersökningar				Onormalt leverfunktionstest

Beskrivning av utvalda biverkningar
Följande förteckning är en sammanfattning av övriga biverkningar som rapporterats efter godkännande för försäljning och som ansetts vara allvarliga eller betydande av annan orsak:

- Vid intravenöst missbruk har lokala reaktioner, ibland septiska (abscesser, cellulit), och potentiellt allvarlig akut hepatit samt andra infektioner, som pneumoni och endokardit rapporterats (se avsnitt 4.4).
- Hos patienter med ett påtagligt drogberoende kan en behandlingsstart med buprenorfin utlösa abstinenssymtom liknande de som är förknippad med naloxon.
- De allra vanligaste tecknen och symtomen på överkänslighet har varit hudutslag, urtikaria och klåda. Fall av bronkospasm, angioödem och anafylaktisk chock har också rapporterats (se avsnitt 4.3).
- Förhöjda transaminasvärden, hepatit, akut hepatit, cytolytisk hepatit, gulsot, hepatorenalt syndrom och hepatisk encefalopati och hepatisk nekros har förekommit (se avsnitt 4.4).
- Abstinenssyndrom hos nyfödda har rapporterats bland nyfödda barn till kvinnor som använt buprenorfin under graviditeten. Syndromet kan vara lindrigare än det som ses i samband med bruk av fullständiga μ-opioidagonister och syndromstarten kan vara fördröjd. Abstinenssyndromets natur kan variera beroende på moderns missbrukshistoria (se avsnitt 4.6).

Läkemedelsberoende
Upprepad användning av Buprenorfin Actavis kan leda till läkemedelsberoende, även vid terapeutiska doser. Risken för läkemedelsberoende varierar beroende på individuella riskfaktorer hos patienten, dosering och behandlingstid med opioider (se avsnitt 4.4).

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 via Läkemedelsverket, Box 26, SE-751 03 Uppsala. Webbplats: www.lakemedelsverket.se.

4.9 Överdosering

Symtom
Andningsdepression till följd av den dämpande effekten på det centrala nervsystemet är det främsta symtomet som kräver intervention vid överdosering eftersom det kan leda till andningsstopp och död (se avsnitt 4.4). Symtom på överdosering kan också vara somnolens, mios, hypotoni, illamående, kräkningar och/eller talsvårigheter.

Behandling
I händelse av överdos ska allmänna stödjande åtgärder vidtas inklusive noggrann övervakning av patientens respiratoriska och kardiella status.
Symtomatisk behandling av andningsdepression och allmänna intensivvårdsåtgärder ska sättas in. Öppna luftvägar och andningshjälp eller ventilationskontroll ska genomföras vid behov. Patienten ska förflyttas till en avdelning med fullständiga resurser för återupplivning. Om patienten kräks måste åtgärder vidtas för att förhindra aspiration av kräkningen.

Användning av en opioidantagonist (t ex naloxon) rekommenderas, trots den måttliga effekt den kan ha för att häva andningssymtomen orsakade av buprenorfin jämfört med dess effekter på fullständiga opioidagonister.

Om en opioidantagonist används bör den långa verkningstiden 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.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid opioidberoende, ATC-kod: N07BC01

Verkningsmekanism
Buprenorfin är en partiell opioidagonist/antagonist som binder till μ- och κ-receptorer i hjärnan. Dess aktivitet vid opioidunderhållsbehandling anses bero på de långsamma reversibla egenskaperna vid μ-receptorer som, över en längre tid, kan minska drogbehovet hos den missbrukande patienten.

Klinisk effekt och säkerhet
Buprenorfin har ett brett terapeutiskt index på grund av dess partiella agonistiska/antagonistiska effekt, vilket begränsar den hämmande effekten på i synnerhet hjärt- och andningsfunktion.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption
Vid peroralt intag genomgår buprenorfin förstapassage-metabolism med N-dealkylering och glukuronkonjugering i tunntarmen och levern. Peroral användning av detta läkemedel är därför olämplig.

Maximala plasmakoncentrationer uppnås 90 minuter efter sublingual administrering och det maximala dos-koncentrationsförhållandet är linjärt mellan 2 mg och 16 mg.

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

Metabolism
Buprenorfin metaboliseras genom 14-N-dealkylering och glukuronkonjugering av modermolekylen och den dealkylerade metaboliten. Kliniska data bekräftar att CYP3A4 ansvarar för N-dealkyleringen av buprenorfin. N-dealkylbuprenorfin är en μ-agonist med svag inneboende aktivitet.

Eliminering
Elimineringen av buprenorfin är bi- eller triexponentiell och har en genomsnittlig halveringstid från plasma på 20–25 timmar, delvis beroende på reabsorption av buprenorfin efter intestinal hydrolys av det konjugerade derivatet och delvis beroende på molekylens höggradigt lipofila egenskaper.

Buprenorfin elimineras huvudsakligen i feces genom gallvägsutsöndring av de glukuronkonjugerade metaboliterna (70 %), medan resten (30 %) elimineras via urinen.

Särskilda populationer

Äldre: Det finns inga tillgängliga farmakokinetiska data från äldre patienter.

Nedsatt njurfunktion: Elimination via njurarna har relativt liten betydelse (ca 30 %) för totalclearance av buprenorfin. Det krävs inga dosjusteringar på grund av patientens njurfunktion, men försiktighet rekommenderas vid behandling av patienter med gravt nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion: I tabell 2 sammanfattas resultaten från en klinisk studie där exponering för buprenorfin bestämdes efter administrering av buprenorfin/naloxon 2,0 mg/0,5 mg sublingual resoriblett till friska individer och till individer med varierande grad av nedsatt leverfunktion.

Tabell 2: Effekten av nedsatt leverfunktion på farmakokinetiska parametrar för buprenorfin efter administrering av buprenorfin/naloxon (förändring jämfört med friska individer)

PK-parameter	**Mild leverfunktions-nedsättning (Child-Pugh klass A) (n = 9)**	**Måttlig leverfunktions-nedsättning (Child-Pugh klass B) (n = 8)**	**Svår leverfunktions-nedsättning (Child-Pugh klass C) (n = 8)**
Buprenorfin			
C_{max}	1,2-faldig ökning	1,1-faldig ökning	1,7-faldig ökning
AUC_{last}	Likartad med kontrollgruppen	1,6-faldig ökning	2,8-faldig ökning

Generellt var ökningen av plasmaexponering för buprenorfin nästan 3-faldig hos patienter med svår leverfunktionsnedsättning.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxikologiska studier visar inte på några risker avseende oönskade farmakologiska effekter, toxicitet vid upprepad dosering, reproduktionseffekter, gentoxicitet eller karcinogenicitet.

Djurstudier påvisade inga teratogena effekter av buprenorfin. Intramuskulära doser på minst 0,05 mg/kg/dag ledde till hämmad fostertillväxt hos råttor. Höga doser (1 mg/kg/dag och högre) ledde till ökad perinatal mortalitet hos råttor.

En peri-postnatal studie med maternell, peroral administrering av buprenorfin i höga doser (80 mg/kg/dag) under dräktighet och laktation ledde till svår nedkomst (möjligen på grund av buprenorfins sedativa effekt), hög neonatal mortalitet och en måttlig fördröjning i utveckling av vissa neurologiska funktioner (”surface righting reflex” och reaktion vid oväntade yttre stimuli) hos neonatala råttor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

magnesiumstearat
natriumcitrat
povidon
citronsyra
pregelatiniserad majsstärkelse
laktosmonohydrat
para-orange (E110)
krospovidon
mannitol

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Blisterförpackningar (Al/Al): 3 år
Blisterförpackningar (Al/PVC/PVDC Perlalux Tristar Ultra): 1 år
Burkar: 2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Blisterförpackningar: Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Burkar: Förvaras vid högst 30 °C. Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackningar (Al/Al och Al/PVC/PVDC Perlalux Tristar Ultra).
Burkar (HDPE) med plastlock (LDPE) och torkmedel.
Barnskyddade blisterförpackningar (Al/Al).

Förpackningsstorlekar:
1, 7, 20, 24, 28, 48 och 50 sublinguala resoribletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Läkemedel som inte längre används ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Patienterna ska instrueras att returnera dem till apoteket eller fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

Instruktioner för användning av barnskyddade blister:

1. Tryck inte ut tabletter direkt ur fickan
2. Separera en blistercell från remsan vid perforeringen
3. Dra försiktigt bort baksidan vid pilen

4. Tryck tabletten genom folien
5. Lägg tabletten under din tunga

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
IS-220 Hafnarfjordur
Island

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

2 mg: 44728
8 mg: 44729

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2011-09-30

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-11-06