

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. LÄKEMEDELFORM

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 administreringsätt

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

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

Då buprenorfinbehandling inleds ska läkaren vara medveten om den partiella agonistiska profilen för buprenorfin och att den kan utlösa abstinenssymtom hos opioidberoende patienter. Buprenorfin binder till opiatreceptorerna μ (μ) och κ (κ).

Vuxna

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).

Före behandlingsstart

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 påskyndande av abstinens ska behandling med buprenorfin inledas när objektiva och klara tecken på abstinens föreligger.

Dosering

Inledande behandling

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.

Opioidberoende drogmisbrukare som inte har genomgått abstinens

När behandlingen inleds ska den första dosen av Buprenorfin Actavis tas då tecken på abstinens uppträder, men inte mindre än 6 timmar efter det att patienten senast använde opioider (t ex heroin, kortverkande opioider).

För patienter som får metadon

Innan buprenorfinbehandling inleds ska metadondosen minskas till maximalt 30 mg/dag. Den första dosen av Buprenorfin Actavis ska tas då tecken på abstinens uppträder, men inte mindre än 24 timmar efter det att patienten senast använde metadon. Buprenorfin kan påskynda abstinenssymtom hos patienter som är beroende av metadon.

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 dessa 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 0,4 mg, 2 mg och 8 mg, vilket ger möjlighet till nedtitrering av dosen. Patienterna ska övervakas efter avslutad behandling, på grund av risken för återfall.

Äldre

Inga data finns tillgängliga för äldre patienter.

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 är okänd. Eftersom den aktiva substansen metaboliseras i stor utsträckning antas plasmanivåerna vara högre hos patienter med måttligt och gravt nedsatt leverfunktion. Då buprenorfins farmakokinetik kan vara förändrad hos patienter med leverinsufficiens rekommenderas lägre initiala doser och noggrann dositering hos patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

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 sublingvalt. 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.

Resoribletten ska inte sväljas, krossas eller tuggas.

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.

På grund av avsaknad av data för ungdomar (mellan 15 och 18 år) ska buprenorfin användas med stor försiktighet till denna åldersgrupp.

Patienterna ska övervakas noga under den period då de byter från metadon till buprenorfin, eftersom det har förekommit rapporter om abstinenssymtom.

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

Diversions

Med diversion avses introduktionen av buprenorfin på den illegala marknaden, antingen av patienter eller av personer som har erhållit läkemedlet genom stöld från patienter eller apotek. Diversion kan leda till att nya missbrukare använder buprenorfin som den primära missbrukardrogen med risk för överdosering, spridning av blodburna virusinfektioner, andningsdepression och leverskada. Läkaren ska överväga risken för diversion av buprenorfin på den illegala marknaden innan han eller hon ordinerar buprenorfin.

Risken för allvarliga biverkningar, såsom överdosering, eller att patienten avbryter behandlingen är större om patienten underbehandlas med buprenorfin och fortsätter att självmedicinera abstinenssymtom med opioider, alkohol eller andra sedativa medel eller hypnotika (i synnerhet bensodiazepiner).

Buprenorfin är en partiell agonist vid μ -opiatreceptorn och långvarig administrering ger upphov till opioidliknande beroende.

Påskyndad abstinens

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). Omvänt kan abstinenssymtom även ha samband med suboptimal dosering.

Buprenorfin kan orsaka dåsighet, som kan förvärras vid samtidig användning av andra centralt verkande medel som alkohol, lugnande medel, sedativa medel och hypnotika (se avsnitt 4.5).

Djurstudier, såväl som klinisk erfarenhet, har visat att buprenorfin kan orsaka beroende, men i lägre grad än morfin.

Avbruten behandling kan leda till ett fördröjt abstinenssyndrom.

Buprenorfin kan orsaka ortostatisk hypotoni.

Buprenorfin är en opioid och kan därför maskera smärta som ett symptom på sjukdom.

Läkemedel som hämmar enzymet CYP3A4 kan öka koncentrationen av buprenorfin. Det kan bli nödvändigt att sänka dosen av buprenorfin. Hos patienter som redan behandlas med CYP3A4-hämmare ska buprenorfindosen titreras noggrant, eftersom en reducerad dos kan vara tillräcklig till dessa patienter (se avsnitt 4.5).

Baserat på erfarenheter med morfinanvändning kan samtidig användning av monoaminoxidashämmare (MAOI) öka effekten av opioider.

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.

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

Samtidig användning av Buprenorfin Actavis 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 Actavis 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).

Andningsdepression

Några dödsfall på grund av andningsdepression har rapporterats, i synnerhet när buprenorfin inte användes enligt ordination. Dödsfall har rapporterats i samband med samtidig administrering av buprenorfin och andra läkemedelsprodukter som orsakar CNS-depression, såsom alkohol eller andra opioider.

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 leversvikt, levernekros, hepatorenalt syndrom och leverencefalopati. I många fall kan redan förekommande onormala leverenzymvärden, infektion med hepatit B- eller hepatit C-virus, 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.

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.

Pediatrik population

Inga data finns tillgängliga för barn under 15 års ålder. Buprenorfin ska därför inte användas hos barn under 15 år.

Försiktighet vid användning

Detta läkemedel ska användas med försiktighet hos patienter med:

- astma eller respiratorisk insufficiens (fall av andningsdepression har rapporterats med buprenorfin, se avsnitt 4.3).
- njurinsufficiens (30 % av den administrerade dosen elimineras via njurarna. Renal eliminering kan därför vara förlängd om njurfunktionen är påverkad).
- leverinsufficiens (levermetabolismen av buprenorfin kan vara förändrad, se avsnitt 4.3).

- huvudskada
- ökat intrakraniellt tryck
- hypotoni
- prostatahypertrofi
- uretralstenos.

Hjälpämnen

Laktos

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

Para-orange

Buprenorfin Actavis 2 mg och Buprenorfin Actavis 8 mg sublinguala resoribletter innehåller också azofärgämnet 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).

Effekter av andra läkemedel på buprenorfin

Buprenorfin metaboliseras av CYP3A4. En interaktionsstudie med buprenorfin och ketokonazol (en kraftfull CYP3A4-hämmare) gav upphov till ökad C_{max} och AUC (area under kurvan) för buprenorfin (omkring 70 % respektive 50 %) och i lägre omfattning för norbuprenorfin. Samtidig administrering av buprenorfin och kraftfulla CYP3A4-hämmare (t ex azolbaserade svampmedel som ketokonazol eller itrakonazol, erytromycin, gestoden, troleandomycin, HIV-proteashämmare som ritonavir, indinavir, nelfinavir och sakinavir) kan leda till markant ökade plasmakoncentrationer av buprenorfin och norbuprenorfin. Kombinationen ska undvikas eller övervakas noggrant, eftersom en dosreduktion kan bli nödvändig.

Interaktionen mellan buprenorfin och inducerare av CYP3A4 har inte studerats. Det rekommenderas därför att patienter som får buprenorfin övervakas noggrant om de samtidigt får enzyminducerare som fenobarbital, karbamazepin, fenytoin eller rifampicin.

Effekter av buprenorfin på andra läkemedel

Buprenorfin har visats hämma CYP2D6 och CYP3A4 *in vitro*. Risken för hämning vid terapeutiska koncentrationer *in vivo* förefaller låg, men kan inte uteslutas. När buprenorfin kombineras med andra läkemedel som är CYP2D6- eller CYP3A4-substrat kan plasmanivåerna av dessa läkemedel öka och dosberoende biverkningar uppträda. Buprenorfin hämmar inte CYP2C19 *in vitro*. Effekten på andra läkemedelsmetaboliserande enzymer har inte studerats.

Sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel

Samtidig användning av buprenorfin 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. Risken för missbruk ska också beaktas (se avsnitt 4.4).

Buprenorfin ska användas med försiktighet i kombination med:

- Andra centralt verkande sederande substanser: andra opioidderivat (analgetika och hostdämpande medel (som metadon, dextropropoxifen, kodein, dextrometorfan och noskapin), vissa antidepressiva, sedativa H₁-receptorantagonister, barbiturater, andra anxiolytika än bensodiazepiner, neuroleptika, klonidin och relaterade substanser. Dessa kombinationer förstärker hämningen av det centrala nervsystemet och kan också medföra en nedsatt förmåga att framföra fordon och använda maskiner.
- Monoaminoxidashämmare (MAOI): en möjlig ökning av effekten av opioider, baserat på erfarenhet av morfin.
- 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).

Hittills har inga noterbara interaktioner med kokain observerats.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Säkerheten vid användning under graviditet kan inte bedömas, eftersom tillgängliga data från sådan användning är otillräckliga. Under den sista delen av graviditeten kan användning av buprenorfin orsaka abstinenssymtom och andningsdepression hos det nyfödda barnet. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Buprenorfin ska endast användas under graviditet om nyttan uppväger den möjliga risken. Om man i slutet av graviditeten behandlar med höga doser vid några tillfällen eller om kontinuerlig behandling är nödvändig, bör övervakning av det nyfödda barnet övervägas.

Amning

Buprenorfin och dess metaboliter utsöndras i bröstmjölk. Buprenorfin har visats hämma laktation hos råttor. 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 vid intag tillsammans med alkohol eller andra medel som hämmar det centrala nervsystemet. Försiktighet ska därför iaktas vid ovan nämnda aktiviteter (se avsnitt 4.4 och 4.5).

4.8 Biverkningar

Förekomst av biverkningar beror på patientens toleransnivå, vilken är högre hos missbrukare än hos allmänheten i stort.

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

Organsystemklass	Frekvens	Biverkningar
<i>Immunsystemet</i>	Mycket sällsynta	anafylaktisk chock, angioödem (Quincke-ödem), bronkospasm
<i>Psykiska störningar</i>	Vanliga	ångest, nervositet
	Mindre vanlig	hallucinationer
<i>Centrala och perifera</i>	Mycket vanlig	sömnproblem

<i>nervsystemet</i>	Vanliga	yrsel, dåsighet, huvudvärk
<i>Ögon</i>	Vanlig	störningar i tårflödet
<i>Hjärtat</i>	Vanlig	onormala EKG (QT-förlängning)
<i>Blodkärl</i>	Vanliga	synkope, ortostatisk hypotoni
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	Vanlig	rinnande näsa
	Mindre vanlig	andningsdepression
<i>Magtarmkanalen</i>	Vanliga:	förstoppning, diarré, illamående, kräkningar, buksmärta
<i>Lever och gallvägar</i>	Mindre vanliga:	levernekros, hepatit
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	Vanlig	svettningar
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	Mycket vanliga	asteni, abstinenssyndrom
	Vanliga	ryggsmärta, frossbrytningar

Hos patienter med hög grad av beroende kan buprenorfin inledningsvis ge antagonistiska effekter som liknar effekterna av naloxon.

Vid intravenöst missbruk har lokala reaktioner, ibland septiska, samt potentiellt allvarlig akut hepatit rapporterats (se avsnitt 4.4).

Neonatalt abstinenssyndrom har rapporterats bland nyfödda vars mödrar behandlats med buprenorfin under graviditeten. Syndromet kan vara mildare och mer långvarigt än motsvarande syndrom från kortverkande μ -opioidagonister. Syndromets natur kan variera beroende på moderns missbruksproblem (se avsnitt 4.6).

Spontana missfall har rapporterats förekomma i samband med användning av buprenorfin. Det är inte möjligt att fastställa ett orsakssamband, då fallen i regel omfattar andra läkemedel eller riskfaktorer för spontant missfall.

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 Överdoser

I händelse av överdosering ska allmän understödande behandling sättas in, inklusive noggrann övervakning av patientens kardiella och respiratoriska status. Det symptom som främst kräver behandling är andningsdepression, vilket kan leda till andningsstillestånd och död. Om patienten kräks måste åtgärder vidtas för att undvika aspiration av uppkastningen.

Behandling

Symtomatisk behandling av andningsdepression och allmänna intensivvårdsåtgärder ska sättas in. Öppna luftvägar och andningshjälp eller ventilationskontroll måste säkerställas. Patienten ska förflyttas till en avdelning med fullständiga resurser för återupplivning.

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.

Den långa verknings tiden för buprenorfin ska beaktas då man ska fastställa hur lång tid behandlingen och den medicinska behandlingen ska pågå för att häva effekterna av en överdos.

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.

Opioidagonist-takeffekter har observerats under kliniska farmakologistudier med opioidberoende personer. 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 32 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: Elimination via levern har relativt stor betydelse (ca 70 %) för totalclearance av buprenorfin och buprenorfins verkan kan vara förlängd hos individer med nedsatt leverclearance. Lägre inledande buprenorfindoser och försiktig dositering kan krävas för patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion. Buprenorfin är kontraindicerat för patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

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): 2 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 tablett direkt ur fickan
2. Separera en blistercell från remsan vid perforeringen
3. Dra försiktigt bort baksidan vid pilen
4. Tryck tablett genom folien
5. Lägg tablett under din tunga

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
IS-220 Hafnarfjörður
Island

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

2 mg: 44728
4 mg: 44729

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2011-09-30

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-05-31