

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Buprenorphine Bluefish 2 mg, sublinguala resoribletter

Buprenorphine Bluefish 8 mg, sublinguala resoribletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

2 mg sublinguala resoribletter:

Varje resoriblett innehåller buprenorfinhydroklorid motsvarande 2 mg buprenorfin.

8 mg sublinguala resoribletter:

Varje resoriblett innehåller buprenorfinhydroklorid motsvarande 8 mg buprenorfin.

Hjälpämnen med känd effekt:

2 mg sublinguala resoribletter: Laktos 48 mg.

8 mg sublinguala resoribletter: Laktos 191 mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Sublingual resoriblett

Utseende:

2 mg sublinguala resoribletter: Ovala, bikonvexa, vita tabletter med "2" präglat på en sida.

8 mg sublinguala resoribletter: Ovala, bikonvexa, vita tabletter med "8" präglat på en sida.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Substitutionsbehandling vid opioidberoende i samband med medicinsk, social och psykologisk behandling.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna:

Behandling med Buprenorphine Bluefish sublinguala resoribletter är avsedd för användning hos vuxna som har samtyckt till behandling av sitt opioidmissbruk.

Vid doser som inte är realiserbara/praktiska med dessa styrkor finns läkemedel i andra styrkor tillgängliga.

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

När behandling med Buprenorphine Bluefish inleds ska läkaren vara medveten om den partiella agonistprofilen hos buprenorfin. Buprenorfin binder till μ - och κ -opioidreceptorerna och kan utlösa abstinenssymptom hos opioidberoende patienter.

Induktionsbehandling:

Den initiala dagliga engångsdosen är från 0,8 till 4 mg.

Opioidberoende drogmissbrukare som inte har genomgått abstinens: en dos Buprenorphine Bluefish sublinguala resoribletter ges minst 6 timmar efter den senaste användningen av opioiden, eller vid första tecken på abstinens.

Patienter som får metadon: Innan behandling med Buprenorphine Bluefish inleds ska metadondosen minskas till maximalt 30 mg/dag. Buprenorphine Bluefish kan utlösa abstinenssymtom hos patienter som regelbundet tar metadon.

Dosjustering och underhåll:

Dosen Buprenorphine Bluefish ska ökas successivt baserat på klinisk effekt hos den individuella patienten. 16 mg dagligen är ofta tillräckligt. Den maximala dagliga dosen ska inte överskrida 24 mg.

Daglig utdelning av buprenorfin rekommenderas, särskilt vid behandlingsstart. När stabilisering har uppnåtts kan patienter som anses vara pålitliga få tabletter som räcker för flera dagars behandling. Lokala krav och rekommendationer när det gäller dispensering bör dock följas.

Dosreduktion och avslutande av behandling:

När en tillfredsställande period med stabilisering har uppnåtts, kan doseringen gradvis minskas till en lägre underhållsdos.

När det bedöms lämpligt kan behandlingen sättas ut. Resoribletternas styrkor på 2 mg och 8 mg gör det möjligt med nedtitrering av dosen. Patienterna ska övervakas efter avslutad buprenorfinbehandling på grund av risken för återfall.

Äldre:

Samma dos som för vuxna.

Pediatrik population:

Buprenorphine Bluefish rekommenderas inte till barn under 18 år beroende på otillräcklig erfarenhet.

För ytterligare information, se nationella riktlinjer för buprenorfinbehandling.

Administreringsätt

Buprenorphine Bluefish administreras sublingualt. Läkaren måste upplysa patienten om att den sublinguala vägen är den enda effektiva och säkra administreringsvägen för detta läkemedel. Resoribletten ska ligga under tungan till dess den lösts upp, vilket vanligen tar 5-10 minuter. Resoribletten får 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

Buprenorphine Bluefish sublinguala resoribletter rekommenderas enbart för behandling av opioidberoende. Nationella riktlinjer vad gäller dispensering ska följas. Utsättning av behandlingen kan orsaka abstinensbesvär, som kan vara fördröjda.

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

Diversion:

Med diversion avses introduktionen av Buprenorphine Bluefish 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 Buprenorphine Bluefish som den primära missbrukardrogen med risk för överdosering, spridning av blodburna virusinfektioner, andningsdepression och leverskada.

Påskyndad abstinens:

När behandling med buprenorfin inleds måste läkaren vara medveten om den partiella agonistiska profilen för buprenorfin och att den kan påskynda abstinens hos opioidberoende patienter, särskilt om den ges kortare tid 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. Omvänt kan abstinenssymptom även ha samband med suboptimal dosering.

På grund av avsaknad av data för ungdomar (15-<18 år) ska Buprenorphine Bluefish användas med stor försiktighet till denna åldersgrupp.

Andningsdepression:

Några dödsfall på grund av andningsdepression har rapporterats, i synnerhet vid användning i kombination med bensodiazepiner (se avsnitt 4.5), eller när buprenorfin inte använts enligt ordination.

Serotonergt syndrom:

Samtidig administrering av Buprenorphine Bluefish 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 symptomets svårighetsgrad.

Risker vid samtidig användning av sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller besläktade läkemedel:

Samtidig användning av Buprenorphine Bluefish och sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller besläktade läkemedel kan medföra sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker ska samtidig förskrivning av dessa sedativa läkemedel vara förbehållen patienter för vilka alternativ behandling inte är möjlig. Om ett beslut tas att förskriva Buprenorphine Bluefish tillsammans med sedativa läkemedel, ska den lägsta effektiva dosen användas och behandlingens längd ska vara så kort som möjlig.

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

Hepatit, leverpåverkan:

Svåra fall av akut leverskada har rapporterats i samband med missbruk, särskilt vid intravenös administrering.

Dessa leverskador har främst observerats vid höga doser, och kan vara ett resultat av mitokondrietoxicitet.

Preexisterande eller förvärvad mitokondriedbrytning (genetisk sjukdom, virusinfektion särskilt kronisk hepatit C, alkoholmissbruk, anorexi, andra mitokondrietoxiner som acetylsalicylsyra,

isoniazid, valproat, amiodaron, antiretrovirala nukleosidanaloger etc.) kan öka förekomsten av sådana leverskador.

Dessa bidragande faktorer bör beaktas så väl innan Buprenorphine Bluefish förskrivs som under uppföljning av behandlingen.

När leverpåverkan misstänks måste ytterligare biologisk och etiologisk utvärdering göras.

Beroende på resultaten kan avbrytande av behandlingen ske med försiktighet för att undvika abstinenssymtom och förhindra återgång till missbruk.

Om behandlingen fortsätter, ska leverfunktionen följas noggrant. Allvarliga fall av akut leverskada har även rapporterats i samband med felaktig användning, framför allt vid intravenös administrering.

Dessa leverskador har i huvudsak observerats vid höga doser och kan förvärras av virala infektioner, särskilt kronisk hepatit C, alkoholmissbruk, anorexi och samtidig användning av andra potentiellt hepatotoxiska substanser.

Opioidabstinenssymtom kan uppkomma om buprenorfin administreras till opioidberoende patienter kortare tid än 6 timmar efter senaste användningen av opioider (se avsnitt 4.2).

Såsom med andra opioider ska försiktighet iakttas hos patienter som får buprenorfin och har:

- en huvudskada eller ökat intrakraniellt tryck.
- hypotension
- prostatahypertrofi eller uretralstenos.

Eftersom buprenorfin är en opioid kan smärta som ett symptom på sjukdom maskeras.

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

Ortostatisk hypotension kan inträffa.

Djurstudier, såväl som klinisk erfarenhet, har visat att buprenorfin kan orsaka beroende.

Det är därför viktigt att följa instruktionerna för induktionsbehandling, dosjustering och patientövervakning (se avsnitt 4.2).

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.

Försiktighet vid användning

Buprenorphine Bluefish ska användas med försiktighet till patienter med:

- Astma eller respiratorisk insufficiens (fall av andningsdepression har rapporterats med buprenorfin).
- Njurinsufficiens (30 % av administrerad dos elimineras den renala vägen. Den renala elimineringen kan därför vara förlängd om njurfunktionen är påverkad).
- Leverinsufficiens (levermetabolismen av buprenorfin kan vara förändrad).

Hämmare av CYP3A4 (se avsnitt 4.5) kan öka koncentrationen av buprenorfin. Det rekommenderas att dosen av Buprenorphine Bluefish justeras noggrant hos patienter som redan behandlas med hämmare av CYP3A4, eftersom en reducerad dos kan vara tillräcklig till dessa patienter.

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

Buprenorphine Bluefish innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per Buprenorphine Bluefish 2 mg och 8 mg sublinguala resoribletter, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

Följande kombinationer rekommenderas inte:

Alkohol:

Alkohol ökar den sedativa effekten av buprenorfin vilket försämrar förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Buprenorphine Bluefish ska inte intas med alkoholhaltiga drycker eller läkemedel som innehåller alkohol.

Följande kombinationer ska användas med försiktighet:

Sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel:

Samtidig användning av opioider med sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller besläktade läkemedel ökar risken för sederande, andningsdepression, koma och död på grund av additiv CNS-dämpande effekt. Dosen och behandlingens längd vid samtidig användning ska begränsas (se avsnitt 4.4). Risken för missbruk ska beaktas (se avsnitt 4.4).

Andra centralt verkande sederande substanser:

Andra opioidderivat (analgetika och hostdämpande medel som morfin, dextropropoxifen, kodein, dextrometorfan och noskapin), vissa antidepressiva, sedativa H1-receptorantagonister, barbiturater, anxiolytika utöver bensodiazepiner, neuroleptika, klonidin och relaterade substanser:

Dessa kombinationer förstärker hämningen av det centrala nervsystemet och kan därför medföra en nedsatt förmåga att framföra fordon och använda maskiner.

MAO-hämmare (monoaminoxidashämmare):

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).

Farmakokinetiska interaktioner

CYP3A4-hämmare:

En interaktionsstudie med buprenorfin och ketokonazol (en potent hämmare av CYP3A4) resulterade i ökat C_{max} och AUC för buprenorfin (70 % respektive 50 %) och i mindre utsträckning för norbuprenorfin. Patienter som får Buprenorphine Bluefish ska noggrant övervakas och kan kräva dosreducering om potenta hämmare av CYP3A4 (t.ex. proteashämmare såsom ritonavir, nelfinavir och indinavir eller svampmedel som ketokonazol eller itrakonazol) ges samtidigt.

CYP3A4-inducerare:

Interaktionen mellan buprenorfin och inducerare av CYP3A4 har inte studerats. Det rekommenderas därför att patienter som får Buprenorphine Bluefish ska övervakas noggrant om enzyminducerare (som fenobarbital, karbamazepin, fenytoin, rifampicin) ges samtidigt.

Effekter av buprenorfin på andra läkemedel

Buprenorfin har visat sig hämma CYP2D6 och CYP3A4 *in vitro*. Risken för hämning vid terapeutiska koncentrationer förefaller låg, men kan inte uteslutas. När buprenorfin (främst i högdos) kombineras med 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.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns otillräckliga data från användning av buprenorfin hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Under de tre sista månaderna av graviditeten, kan kronisk användning av buprenorfin, oberoende av dos, orsaka abstinenssymtom hos det nyfödda barnet. Buprenorfin bör inte användas under andra och tredje trimestern av graviditeten. Om man i slutet av graviditeten behandlar med höga doser vid några tillfällen eller om kontinuerlig behandling är nödvändig, bör det nyfödda barnet behöva övervakas för att förebygga risken för andningsdepression eller abstinenssymtom.

Amning

Buprenorfin utsöndras i bröstmjolk. Vid höga doser kan buprenorfin hämma mjölkproduktionen. Buprenorfin ska därför inte användas av opioidberoende kvinnor under amningsperioden.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Innan stabilisering är uppnådd och opioidtolerans fullt utvecklad kan Buprenorphine Bluefish påtagligt påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Buprenorphine Bluefish kan orsaka dåsighet, särskilt vid intag tillsammans med andra centralt verkande substanser som alkohol. Försiktighet ska därför iaktas om fordon och maskiner ska användas (se avsnitt 4.4).

4.8 Biverkningar

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

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

Organklass	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)
Immunsystemet		Angioödem, anafylaktisk chock.
Psykiska störningar		Hallucinationer
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk, fall av svimning, yrsel.	
Blodkärl	Ortostatisk hypotoni	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Andningsdepression*, bronkialspasm.
Magtarmkanalen	Förstoppning, illamående, kräkning.	
Lever och gallvägar		Levernekros, hepatit**.
Njuror och urinvägar		Urinretention.
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Sömlöshet, dåsighet, asteni, svettning.	

*Se avsnitt 4.4 och 4.5.

** Se avsnitt 4.4.

Hos patienter med hög grad av beroende kan buprenorfin inledningsvis ge antagonistiska effekter liknande effekter av naloxon.

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

Spontan missfall har rapporterats för buprenorfin. Det är inte möjligt att fastställa ett orsakssamband, då fallen i regel omfattar andra läkemedel eller riskfaktorer för spontan missfall (se avsnitt 4.6).

Ett neonatalt abstinenssyndrom har rapporterats bland nyfödda, vars mödrar erhållit 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).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedel godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Buprenorfin förefaller ha en bred säkerhetsmarginal på grund av dess partiella opioidagonist-egenskaper. I händelse av oavsiktlig överdosering ska patientens kardiella och respiratoriska status övervakas noggrant och lämplig understödande behandling sättas in. 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 effekten den kan ha för att häva andningssymtomen orsakade av buprenorfin, eftersom buprenorfin binds starkt till receptorn för morfin.

Rekommenderad dosering av naloxon i dessa fall är 2-8 mg, vilken upprepas i lämpliga intervall.

Om en opioidantagonist används (t.ex. naloxon) ska den långa verknings tiden för buprenorfin tas i beaktande.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp:

2 mg och 8 mg: Medel vid opioidberoende, ATC-kod: N07BC01.

Buprenorfin är en partiell opioidagonist/antagonist som binds vid μ - och κ -receptorer i hjärnan. Den långsamma reversibla kopplingen till μ -receptorer anses vara förklaringen till det reducerade drogbehovet hos den missbrukande personen.

Buprenorfin har ett brett terapeutiskt index på grund av dess partiella agonistiska/antagonistiska effekt, vilket begränsar den suppressiva effekten till särskilt hjärt- och lungfunktionen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Vid peroralt intag genomgår buprenorfin en avsevärd första passagemetabolism med N-dealkylering och glukuronkonjugering i tunntarmen.

Peroral användning av detta läkemedel är därför olämplig.

Maximala plasmakoncentrationsvärden 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 och en halveringstid på 2 till 5 timmar.

Metabolism Buprenorfin metaboliseras genom 14-N-dealkylering och glukuronkonjugering av modermolekylen och den dealkylerade metaboliten.

N-dealkylbuprenorfin är en μ -agonist med egen aktivitet. Norbuprenorfin bidrar till den totala farmakologiska effekten men det är oklart i vilken utsträckning.

Eliminering

Elimineringen av buprenorfin är bi- eller triexponentiell, med en lång terminal elimineringsfas 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.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den potentiella risken för människa är okänd. Prekliniska data visade inte några särskilda risker för människa baserat på konventionella studier av upprepad-dos-toxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet. Studier i råttor och kaniner har visat fostertoxicitet inklusive postimplantations förlust. Dessutom resulterade maternell, peroral administrering i höga doser under dräktighet och laktation i 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

Laktosmonohydrat

Mannitol (E421)

Majsstärkelse

Vattenfri citronsyra (E330)

Natriumcitrat (E331)

Povidon (E1201)

Magnesiumstearat (E470b)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

2 mg och 8 mg sublinguala resoribletter: (PVC/PVDC/Aluminium)

Förpackningsstorlekar:

2 mg och 8 mg: 7, 14 och 28 sublinguala resoribletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bluefish Pharmaceuticals AB
P.O. Box 49013
100 28 Stockholm
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

2 mg: 42331

8 mg: 42332

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2010-07-02

Datum för den senaste förnyelsen: 2020-03-31

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-05-24