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 buprenorfinbas.

8 mg sublinguala resoribletter:
Varje resoriblett innehåller buprenorfinhydroklorid motsvarande 8 mg buprenorfinbas.

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. LÄKEMEDELSFORM

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 administreringssätt

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

Dosering
Behandling med Buprenorphine Bluefish sublinguala resoribletter är avsedd för användning hos vuxna och barn över 15 år som har samtyckt till behandling av sitt opioidmissbruk.

Försiktighetsåtgärder före behandling
När behandling med Buprenorphine Bluefish inleds ska läkaren vara medveten om buprenorfinmolekylens partiella agonistprofil gentemot opioidreceptorer. Buprenorfin binder till μ- och κ-opioidreceptorerna och kan utlösa abstinenssymptom hos opioidberoende patienter. Innan behandling inleds ska därför hänsyn tas till typ av opioidberoende (d.v.s. lång- eller kortverkande opioid), tid som gått sedan senaste opioidanvändning samt grad av opioidberoende. För att undvika framkallande av abstinenssymtom ska behandlingen med Buprenorphine Bluefish inledas först när objektiva och tydliga tecken på abstinens är uppenbara.

- **Till patienter beroende av heroin eller kortverkande opioider** ska den första dosen buprenorfin ges då objektiva tecken på abstinens uppträder, men inte tidigare än 6 timmar efter att patienten senast använt någon opioid.

- **Inför en behandling av patienter som får metadon** ska metadondosen minskas till maximalt 30 mg/dag innan behandlingen med Buprenorphine Bluefish inleds. Buprenorphine Bluefish kan framkalla abstinenssymtom hos metadonberoende patienter. Den första dosen buprenorfin ska ges först då objektiva tecken på abstinens uppträder och i allmänhet inte tidigare än 24 timmar efter att patienten senast tog metadon (p.g.a. metadons långa halveringstid).

Leverfunktionstester vid baslinjen samt dokumenterat konstaterande av patientens virala hepatitstatus (hepatitserologi) rekommenderas innan behandlingen inleds.

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

Vid doser som inte är realiserbara/praktiska med styrkorna 2 mg och 8 mg, finns buprenorfinläkemedel i andra styrkor tillgängliga.

Dosjustering och underhåll
Dosen Buprenorphine Bluefish ska ökas successivt baserat på klinisk effekt hos den individuella patienten. Doseringen titreras i enlighet med upprepad bedömning av patientens kliniska och psykologiska status. Vanligen är en underhållsdos på 8-16 mg dagligen tillräcklig. Den maximala dagliga dosen ska inte överskrida 24 mg.

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 (även lägre doser finns tillgängliga för andra läkemedel), möjliggör nedtitrering av dosen. Patienterna ska övervakas efter avslutad buprenorfinbehandling på grund av risken för återfall.

<u>Särskilda patientgrupper</u>

Äldre
Säkerhet och effekt av buprenorfin hos äldre patienter över 65 år har inte fastställts.

Nedsatt leverfunktion
Plasmanivåerna är förhöjda vid måttlig och svår leverfunktionsnedsättning jämfört med friska individer (se avsnitt 5.2). Buprenorphine Bluefish ska användas med försiktighet till patienter med måttlig leverfunktionsnedsättning. Det kan krävas lägre initiala doser och försiktig dostitrering. Patienterna ska övervakas med avseende på tecken och symtom på toxicitet eller överdosering orsakat av ökade nivåer av buprenorfin (se avsnitt 4.4). Buprenorphine Bluefish är kontraindicerat till patienter med svår leverfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.3).

Nedsatt njurfunktion
Buprenorfindosen behöver i allmänhet inte justeras för behandling av patienter med nedsatt njurfunktion. Försiktighet rekommenderas vid behandling av patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min), varvid även dosjustering kan krävas (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population
Inga data gällande behandling av barn under 15 år finns tillgängliga. Därför ska Buprenorphine Bluefish inte användas för behandling av barn under 15 år.

För ytterligare information, se nationella riktlinjer för buprenorfinbehandling.

Administreringssätt
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.

Behandlingsmål och utsättning
Innan behandling med Buprenorphine Bluefish 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 Buprenorphine Bluefish 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

Buprenorphine Bluefish sublinguala resoribletter rekommenderas enbart för behandling av opioidberoende. Nationella riktlinjer vad gäller dispensering ska följas. Det rekommenderas även att behandlingen förskrivs av en läkare som säkerställer heltäckande behandling av opioidberoende patienter.

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 Buprenorphine Bluefish. Missbruk eller avsiktlig felanvändning av Buprenorphine Bluefish 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 andra psykiska sjukdomar i anamnesen (t.ex. egentlig depression, ångest och personlighetsstörningar). Innan behandling med Buprenorphine Bluefish 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.

Felanvändning, missbruk och försök att missleda
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. Felaktig användning av buprenorfin av någon annan än den avsedda patienten kan leda till att nya missbrukare använder buprenorfin som den primära missbrukardrogen vilket kan ske om läkemedlet distribueras illegalt, antingen av den avsedda patienten eller om läkemedlet inte skyddas mot stöld.
I fall av intravenös felanvändning har lokala reaktioner, ibland septiska (abscess, cellulit) och potentiellt allvarlig akut hepatit eller andra akuta infektioner såsom pneumoni och endokardit rapporterats.

Suboptimal behandling med buprenorfin kan föranleda läkemedelsmissbruk hos patienten, vilket kan leda till överdos eller avhopp från behandlingen. En patient som är underdoserad med buprenorfin kan

fortsätta att självmedicinera sina okontrollerade abstinenssymtom med opioider, alkohol eller andra sedativa hypnotika såsom bensodiazepiner.

För att minimera risken för felanvändning, missbruk eller försök att missleda bör läkare vidta lämpliga försiktighetsåtgärder vid förskrivning och utlämning av buprenorfin, såsom att undvika att förskriva itererade recept tidigt under behandlingen och ha uppföljningsbesök för patienter med klinisk övervakning lämplig för patientens behov.

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
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. 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.
Denna produkt 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 kyfoskolios (krökning av ryggraden som kan leda till andfåddhet)).
Patienter som har ovan nämnda fysiska och/eller farmakologiska riskfaktorer ska kontrolleras, och dosminskning ska övervägas.
Buprenorfin 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 kan orsaka dåsighet, särskilt när det tas i kombination med alkohol eller centralt dämpande substanser (såsom bensodiazepiner, lugnande, sedativa eller hypnotiska läkemedel) (se avsnitt 4.5 och 4.7).

Risker vid samtidig användning av sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller besläktade läkemedel
Samtidig användning av buprenorfin 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 av de sedativa läkemedlen användas och behandlingslängden 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).

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 symtomens svårighetsgrad.

Beroende
Buprenorfin är en partiell agonist till μ-opioidreceptorn och ett långvarigt bruk orsakar opioidberoende. Djurstudier såväl som klinisk erfarenhet har visat att buprenorfin kan leda till beroende vid kronisk administrering, men i lägre grad än en fullständig agonist (t.ex. morfin).
Ett abrupt avbrytande av behandling rekommenderas inte, eftersom detta kan resultera i abstinenssyndrom som kan vara fördröjt.

Interaktioner
Kombination med CYP3A4 hämmare såsom erytromycin, ketokonazol och ritonavir kan leda till kraftigt förhöjda plasmakoncentrationer av buprenorfin och bör därför undvikas (se avsnitt 4.5).

Hepatit och leverpåverkan
Fall av akut leverskada har rapporterats hos opioidberoende missbrukare både i kliniska studier och i biverkningsrapporter efter godkännande för försäljning.
Spektrat av avvikelser sträcker sig från övergående asymptomatiska ökningar av levertransaminaser till fallrapporter med cytolytisk hepatit, leversvikt, levernekros, hepatorenalt syndrom, hepatisk encefalopati och död. I många fall har närvaron av redan befintliga avvikelser av leverenzymer, genetiskt betingad sjukdom, 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 Buprenorphine Bluefish förskrivs samt under behandling. När leverpåverkan misstänks måste ytterligare klinisk och etiologisk utvärdering göras.
Beroende på resultaten kan avbrytande av behandlingen ske med försiktighet för att undvika abstinenssymtom och förhindra återgång till illegalt drogmissbruk.
Om behandlingen fortsätter, ska leverfunktionen följas noggrant.

Framkallat opioidabstinenssyndrom
När behandling med Buprenorphine Bluefish inleds måste läkaren vara medveten om den partiella agonistiska profilen för buprenorfin. Sublingual administrering av buprenorfin kan framkalla abstinenssymtom hos opioidberoende patienter om buprenorfin ges innan agonistpåverkan av den opioid patienten för närvarande använder eller missbrukar har gått över. För att undvika framkallat opioidabstinenssyndrom ska insättande av buprenorfin göras först när objektiva tecken och symtom på moderat abstinens är uppenbara (se avsnitt 4.2).
Abstinenssymtom kan även ha samband med suboptimal dosering.

Allergiska reaktioner
Fall av akut och kronisk buprenorfinöverkänslighet har rapporterats både i kliniska studier och från erfarenheter efter godkännande för försäljning. De vanligaste tecknen och symtomen innefattar utslag, urtikaria och pruritus. Fall av bronkospasm, angioödem och anafylaktisk chock har rapporterats i sällsynta fall (se avsnitt 4.8). Buprenorfinöverkänslighet i anamnesen är kontraindicerat för buprenorfinanvändning.

Nedsatt leverfunktion
Effekterna av nedsatt leverfunktion på farmakokinetiken för buprenorfin har utvärderats i en singeldosstudie efter godkännande för försäljning. Eftersom buprenorfin metaboliseras i stor utsträckning i levern, observerades förhöjda plasmanivåer för buprenorfin hos patienter med måttlig till svår leverfunktionsnedsättning. Patienterna ska övervakas för tecken och symtom på toxicitet eller överdosering orsakad av ökade buprenorfinnivåer. Buprenorphine Bluefish tabletter ska användas med

försiktighet till patienter med måttlig leverfunktionsnedsättning och detta kan kräva lägre initial dos samt försiktig titrering. Buprenorfin är kontraindicerat till patienter med svår leverfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.3 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion
Det renala eliminationssystemet har en relativt liten roll (ca 30 %) i totalclearance av buprenorfin. Därför krävs i allmänhet ingen dosjustering baserat på patientens njurfunktion. Buprenorfins metaboliter ackumuleras hos patienter med njurinsufficiens. Försiktighet rekommenderas vid behandling av patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Användning hos ungdomar
På grund av begränsade data för ungdomar (i åldern 15-18 år) ska patienter i denna åldersgrupp följas upp särskilt noggrant under behandling.

Allmänna varningar för opioider
Opioider kan orsaka ortostatisk hypotension.
Opioider kan öka trycket i cerebrospinalvätskan, vilket kan orsaka krampanfall. Som för övriga opioider bör buprenorfin användas med försiktighet hos patienter med huvudskador, intrakraniella skador och ökat intrakraniellt tryck, eller patienter med tidigare krampanfall.
Opioidinducerad mios, förändringar av medvetandenivån eller förändringar av smärtförnimmelsen som symtom på sjukdom kan försvåra utvärderingen av patienten, eller komplicera diagnosticeringen eller det kliniska förloppet av samtidiga sjukdomar.
Opioider ska användas med försiktighet hos patienter med myxödem, hypotyreos eller adrenokortikal insufficiens (t.ex. Addisons sjukdom).
Opioider ska användas med försiktighet hos patienter med hypotension, prostatahypertrofi eller urinrörsförträngning.
Opioider har visat sig öka trycket i koledokus och ska användas med försiktighet hos patienter med funktionsstörningar i gallgångarna.
Opioider ska administreras med försiktighet till äldre eller försvagade patienter.

Hjälpämnen

Buprenorphine Bluefish innehåller laktos (se avsnitt 6.1). 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

Buprenorphine Bluefish får inte tas tillsammans med:

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

Buprenorphine Bluefish ska användas med försiktighet i kombination med:

- 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).

- sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel. Samtidig användning av opioider med sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller besläktade läkemedel ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och död på grund av additiv CNS-dämpande effekt.

Dosen och behandlingslängden vid samtidig användning av lugnande läkemedel ska begränsas (se avsnitt 4.4). Patienter ska varnas för att det är extremt farligt att självadministrera bensodiazepiner samtidigt som man tar Buprenorphine Bluefish, om det inte uttryckligen ordinerats av behandlande läkare.

- Samtidig användning av Buprenorphine Bluefish och gabapentinoider (gabapentin och pregabalin) kan resultera i andningsdepression, hypotoni, djup sedering, koma eller död (se avsnitt 4.4).

- andra centralt dämpande substanser, andra opioidderivat (såsom. metadon, analgetika och hostdämpande läkemedel), vissa antidepressiva läkemedel, sedativa H1-receptorantagonister, barbiturater, anxiolytika utöver bensodiazepiner, neuroleptika, klonidin och relaterade substanser. Dessa kombinationer förstärker den dämpande effekten på det centrala nervsystemet. Den reducerade vakenhetsgraden kan göra att framförande av fordon och användning av maskiner blir riskfylld.

- naltrexon, 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. Hos patienter som behandlas med naltrexon kan de avsedda terapeutiska effekterna av buprenorfin blockeras av naltrexon.

- analgetika av opioidtyp: tillfredsställande analgesi kan vara svår att uppnå då en fullständig opioidagonist administreras till patienter som redan tar buprenorfin. Risk för överdosering av den fullständiga agonisten föreligger också, speciellt om man försöker övervinna buprenorfins partiella agonisteffekt eller då halten av buprenorfin i plasma 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.

- 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.

- *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 norbuprenorfin. Patienter som får Buprenorphine Bluefish 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*
  Samtidigt bruk av CYP 3A4-inducerare och buprenorfin kan sänka koncentrationen av buprenorfin i plasma vilket kan resultera i en suboptimal buprenorfinbehandling av opioidberoendet. Det rekommenderas därför att patienter som får Buprenorphine Bluefish ska övervakas noggrant om enzyminducerare (som fenobarbital, karbamazepin, fenytoin, rifampicin) ges samtidigt, och dosen av buprenorfin eller CYP3A4-inducerare kan behöva anpassas därefter.

- *Effekter av buprenorfin på andra läkemedel*
  Buprenorfin har visats 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

Djurstudier visar inte på reproduktionstoxikologiska effekter.

Buprenorfin ska endast användas under graviditet om fördelarna uppväger den möjliga risken för fostret.

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 har visats hämma mjölkproduktionen hos råttor. Buprenorfin och dess metaboliter utsöndras i bröstmjölk. Amning ska därför avbrytas under behandling med Buprenorphine Bluefish.

Fertilitet
Det finns inga eller begränsade data om buprenorfins effekter på fertilitet hos människa. Effekter på djurfertilitet har observerats (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Buprenorphine Bluefish har en måttlig inverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner när det ges till opioidberoende patienter.

Buprenorphine Bluefish 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) samt smärta.

Tabell över biverkningar
Tabell 1 summerar biverkningar som rapporterats med högre incidens hos patienter behandlade med buprenorfin (n=103) i en pivotal klinisk studie jämfört med placebo (n=107).

Frekvensen av möjliga biverkningar som listas nedan definieras enligt följande konvention: mycket vanliga (≥1/10), vanliga (≥1/100, <1/10), mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100), sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000) mycket sällsynta (<1/10 000), eller ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1 inkluderar även de vanligaste biverkningarna som identifierats från all övrig klinisk erfarenhet samt erfarenhet efter marknadsintroduktion, som rapporterats via den globala

säkerhetsdatabasen tillhörande innehavaren av godkännandet för försäljning. Frekvensen för biverkningar som inte identifierades i den pivotala kliniska studien anges som ”ingen känd frekvens”.

Tabell 1: Biverkningar som observerats i pivotala kliniska studier och/eller i samband med uppföljning efter godkännande för försäljning grupperade enligt organsystem

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer	Infektion	Faryngit		
Immunsystemet				Överkänslighets-reaktioner[3]
Metabolism och nutrition		Minskad aptit		
Psykiatriska tillstånd	Sömnlöshet	Agitation Ångest Depression Fientligt beteende Nervositet Paranoia Avvikande tankegångar	Hallucination	Läkemedels-beroende
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Hyperkinesi Hypertoni Migrän Parestesi Somnolens Synkope Tremor Yrsel		
Ögon		Störningar i tårflödet, mydrias		
Hjärtat		Palpitationer		
Blodkärl		Vasodilatation Ortostatisk hypotoni		
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum		Dyspné	Andnings-depression[1]	Bronkospasm
Magtarmkanalen	Illamående Buksmärta	Förstoppning Kräkning Diarré Muntorrhet Dyspepsi Störningar i magtarmkanalen Flatulens		
Lever och gallvägar			Levernekros	Förhöjda transaminaser Hepatit Gulsot[4]
Hud och subkutan vävnad	Hyperhidros	Hudutslag		Angioödem
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Ryggsmärta Muskuloskeletal smärta Muskelspasmer		

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Njurar och urinvägar			Urinretention	
Reproduktions-organ och bröstkörtel		Dysmenorré Leukorré		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings-stället	Abstinens-syndrom	Asteni		Neonatalt abstinenssyndrom[2]

Beskrivning av utvalda biverkningar
Följande är en sammanfattning av biverkningsrapporter efter godkännande för försäljning som anses vara allvarliga eller på annat sätt värda att uppmärksamma.
[1] Andningsdepression har förekommit. Död på grund av respiratorisk depression har rapporterats, i synnerhet när buprenorfin har använts i kombination med bensodiazepiner (se avsnitt 4.5), eller när buprenorfin inte har använts enligt ordination. Dödsfall har även rapporterats i samband med samtidig administrering av buprenorfin och andra medel som verkar dämpande på CNS, såsom alkohol eller andra opioider (se avsnitt 4.4 och 4.5).
Vid intravenöst missbruk har lokala reaktioner, ibland septiska (abscesser, celluliter), samt potentiellt allvarlig akut hepatit och andra infektioner som pneumoni och endokardit rapporterats (se avsnitt 4.4). Hos patienter med ett påtagligt drogberoende kan en behandlingsstart med buprenorfin ge en abstinenseffekt liknande den som är förknippad med naloxon.
[2] Neonatalt abstinenssyndrom har rapporterats hos nyfödda till kvinnor som har fått buprenorfin under graviditeten. Syndromet kan vara mildare och mer utdraget än det för kortverkande, fullständiga μ-opioidagonister. Syndromets karaktär kan variera beroende på moderns tidigare drogmissbruk (se avsnitt 4.6).
[3] De vanligaste tecken och symtom på överkänslighet innefattar utslag, urtikaria och pruritus. Fall av bronkospasm, respiratorisk depression, angioödem och anafylaktisk chock har rapporterats.
[4] Förhöjda levertransaminaser, hepatit, akut hepatit, cytolytisk hepatit, gulsot, hepatorenalt syndrom, hepatisk encefalopati och hepatisk nekros har förekommit (se avsnitt 4.4).

Läkemedelsberoende
Upprepad användning av Buprenorphine Bluefish 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 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 Överdosering

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 (se avsnitt 4.4). Tecken på överdosering kan också innefatta sedering, mios, hypotension, illamående, kräkningar och/eller talstörningar.

Behandling/Hantering
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 utföras.
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 injicerad opioidantagonist (d v s naloxon) rekommenderas trots den måttliga effekt den kan ha för att häva andningssymtomen orsakade av buprenorfin, eftersom buprenorfin binds i hög grad till morfinreceptorerna.
Om naloxon 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. Det kan därför vara nödvändigt med en kontinuerlig infusion. Pågående intravenösa infusionshastigheter bör titreras enligt patientens reaktion. Om infusion ej är möjligt kan det krävas upprepade doser av naloxon.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism
Buprenorfin är en partiell opioidagonist/antagonist som binds vid μ- och κ-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.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Vid peroralt intag genomgår buprenorfin förstapassagemetabolism med N-dealkylering och glukuronkonjugering i tunntarmen och i levern.
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 halveringstiden är 2 till 5 timmar.

Metabolism och eliminering

Buprenorfin metaboliseras främst genom 14-N-dealkylering av mikrosomalt CYP3A4. Modermolekylen och den primära dealkylerade metaboliten, norbuprenorfin, genomgår vidare glukuronidering. Norbuprenorfin är en μ-agonist med svag egen aktivitet.

Elimineringen av buprenorfin är bi- eller triexponentiell, med en lång terminal elimineringsfas på 20 till 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 elimineras via urinen.

Särskilda populationer

Nedsatt leverfunktion
Effekterna av nedsatt leverfunktion på farmakokinetiken för buprenorfin och naloxon har utvärderats i en singeldosstudie efter marknadsintroduktion.
Tabell 2 sammanfattar resultaten av en klinisk prövning där exponeringen för buprenorfin bestämdes efter administrering av buprenorfin/naloxon 2,0/0,5 mg som sublingual tablett till friska försökspersoner och till försökspersoner med olika grad av leverfunktionsnedsättning.

Tabell 2. Effekter av nedsatt leverfunktion på farmakokinetiska parametrar för buprenorfin efter administrering av buprenorfin/naloxon (förändring jämfört med friska försökspersoner)

Farmakokinetisk 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-gånger högre	1,1 gånger högre	1,7 gånger högre
AUC_{senast}	Samma som kontroll	1,6 gånger högre	2,8 gånger högre

Sammantaget ökade plasmaexponeringen av buprenorfin ungefär 3 gånger hos patienter med svår leverfunktionsnedsättning efter administrering av en singeldos på 2 mg.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska data visade inte några särskilda risker för människa baserat på konventionella studier av toxicitet vid upprepad dosering, reproduktionstoxicitet, gentoxicitet eller karcinogenicitet.

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

2024-12-16