

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Buprenorphine G.L. Pharma 0,2 mg resoribletter, sublinguala

Buprenorphine G.L. Pharma 0,4 mg resoribletter, sublinguala

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Buprenorphine G.L. Pharma 0,2 mg sublinguala resoribletter:

Varje sublingual resoriblett innehåller 0,2 mg buprenorfin (motsvarande 0,216 mg buprenorfinhydroklorid).

Buprenorphine G.L. Pharma 0,4 mg sublinguala resoribletter:

Varje sublingual tablett innehåller 0,4 mg buprenorfin (motsvarande 0,432 mg buprenorfinhydroklorid).

Hjälpämnen med känd effekt

Buprenorphine G.L. Pharma 0,2 mg: en resoriblett innehåller 29,844 mg laktosmonohydrat.

Buprenorphine G.L. Pharma 0,4 mg: en resoriblett innehåller 29,628 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Sublingual resoriblett

Buprenorphine G.L. Pharma 0,2 mg sublinguala resoribletter är vita till benvita, runda, bikonvexa resoribletter, präglade med "I" på ena sidan, med en diameter på cirka 5 mm.

Buprenorphine G.L. Pharma 0,4 mg sublinguala resoribletter är vita till benvita, runda, bikonvexa resoribletter, plana på båda sidor, med en diameter på cirka 5 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Buprenorphine G.L. Pharma används för behandling av svår postoperativ smärta hos vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Dosen av Buprenorphine G.L. Pharma bör alltid anpassas till patientens smärta och individuella känslighet.

Eftersom den smärtstillande effekten börjar långsamt är dessa sublinguala tabletter inte lämpliga för behandling av akut smärta. Behandling bör därför inledas med till exempel en parenteral form av buprenorfin. Behandlingen kan sedan fortsätta med den sublinguala formen. Rekommenderad dos är 0,2–0,4 mg, var 6–8:e timme efter behov.

Behandlingstid

Buprenorphine G.L. Pharma bör inte användas i mer än 6-7 dagar. Om långvarig smärtbehandling behövs ska regelbundna kontroller göras med korta intervall (om nödvändigt, gör uppehåll i behandlingen) för att fastställa om fortsatt behandling behövs, och vilken dos som ska användas. Buprenorphine G.L. Pharma ska inte användas längre än nödvändigt.

Behandlingskontroll

Andningsdepression kan delvis hävas med naloxon. I svårare fall bör assisterad andning övervägas.

Specifika patientgrupper

Patienter med leverinsufficiens

Buprenorfin metaboliseras i levern. Plasmanivåerna är förhöjda vid måttligt och svår leverfunktionsnedsättning jämfört med friska individer (se avsnitt 5.2). Buprenorphine G.L. Pharma ska användas med försiktighet till patienter med måttligt leverfunktionsnedsättning. Lägre startdoser och noggrann dositering kan krävas. Patienterna ska övervakas med avseende på tecken och symtom på toxicitet eller överdosering orsakat av ökade nivåer av buprenorfin (se avsnitt 4.4). Buprenorphine G.L. Pharma är kontraindicerat för patienter med svår leverfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.3).

Patienter med njurinsufficiens

Eftersom buprenorfin elimineras primärt genom levermetabolism är ingen dosjustering nödvändig hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion. Försiktighet rekommenderas dock för patienter med allvarlig njurinsufficiens (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Buprenorphine G.L. Pharma rekommenderas inte för användning till barn på grund av otillräckliga data om säkerhet och effekt.

Äldre

En engångsdos på 0,2 mg räcker i de flesta fall. I vissa fall (t.ex. äldre patienter med nedsatt leverfunktion) bör dosen minskas och gradvis justeras i enlighet med patientens svar.

Administreringssätt

Endast för sublinguallt bruk.

De sublinguala resoribletterna får inte sugas på, tuggas eller sväljas.

Resoribletterna kan inte delas.

De sublinguala resoribletterna placeras under tungan, där de löser upp sig inom 5 till 10 minuter. Hos patienter med mycket torr munslemhinna kan några droppar vätska påskynda sönderdelningsprocessen.

Behandlingsmål och utsättning

Innan behandling med Buprenorphine G.L. Pharma påbörjas, bör en behandlingsstrategi inklusive behandlingens längd och behandlingsmål samt en plan för behandlingens slut fastställas tillsammans med patienten, i enlighet med riktlinjer för smärtbehandling. Under behandlingen bör det finnas frekvent kontakt mellan läkaren och patienten för att utvärdera behovet av fortsatt behandling, överväga utsättning och för att justera doserna vid behov. När en patient inte längre behöver behandling med Buprenorphine G.L. Pharma kan det vara lämpligt att gradvis trappa ner dosen för att förhindra utsättningssymptom. Om tillräcklig smärtskontroll inte uppnås ska möjligheten för hyperalgesi, tolerans och progression av underliggande sjukdom beaktas (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

Buprenorphine G.L. Pharma får inte användas i följande fall:

- överkänslighet mot buprenorfin, centralt verkande analgetika eller mot något av hjälpämnen som anges i avsnitt 6.1,
- allvarlig andningsinsufficiens,

- allvarlig leverinsufficiens
- akut alkoholism eller delirium tremens

4.4 Varningar och försiktighet

Risk vid samtidig användning av sederande läkemedel som bensodiazepiner och relaterade läkemedel
Samtidig användning av Buprenorphine G.L. Pharma och sederande läkemedel som bensodiazepiner och relaterade läkemedel kan leda till sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker ska samtidig ordination av dessa sederande läkemedel förbehållas patienter för vilka inga andra behandlingsalternativ finns. Om ett beslut fattas att förskriva Buprenorphine G.L. Pharma samtidigt med sedativa, ska lägsta effektiva dos användas och behandlingstiden vara så kort som möjligt. Patienterna ska följas upp noga avseende tecken och symtom på andningsdepression och sedering. I dessa fall rekommenderas starkt att patienten och dennes vårdare uppmanas att vara uppmärksamma på dessa symtom (se avsnitt 4.5).

Andningsdepression

Buprenorfin kan, precis som andra potenta opioider, orsaka kliniskt signifikant andningsdepression hos patienter som får terapeutiska doser inom rekommenderat doseringsintervall. Buprenorfin ska ges med försiktighet till patienter med nedsatt lungfunktion (t.ex. kroniskt obstruktiv lungsjukdom, astma, cor pulmonale, minskad respiratorisk reserv, hypoxi, hyperkapni eller befintlig andningsdepression. Särskild försiktighet rekommenderas om buprenorfin administreras till patienter som tar eller som nyligen har tagit substanser med centralt dämpande eller andningsdämpande effekt (se avsnitt 4.5). Patienter med de fysiska och/ eller farmakologiska riskfaktorer som nämns ovan ska övervakas, och dosreducering bör övervägas.

Sömnrelaterade andningsproblem

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

Serotonergt syndrom

Samtidig administrering av Buprenorphine G.L. Pharma 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 symptomens svårighetsgrad.

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 G.L. Pharma. Upprepad användning av Buprenorphine G.L. Pharma kan leda till opioidbrukssyndrom. En högre dos och längre behandlingstid med opioider kan öka risken för att utveckla opioidbrukssyndrom. Missbruk eller avsiktlig felanvändning av Buprenorphine G.L. Pharma 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 Buprenorphine G.L. Pharma påbörjas, och under behandlingen, ska behandlingsmål och en plan för utsättning bestämmas tillsammans med patienten (se avsnitt 4.2). Före

och under behandlingen ska patienten också informeras om riskerna för och tecken på opioidbrukssyndrom. Om dessa tecken uppträder ska patienten rådas att kontakta läkare. 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.

Användning hos opioidberoende patienter

Analgetika som innehåller buprenorfin kan ge abstinenssymptom hos opioidberoende patienter som använder fullständiga opioidagonister som metadon eller heroin.

På samma sätt bör buprenorfin som analgetikum endast förskrivas med försiktighet till kända missbrukare eller till patienter med tidigare opioidberoende.

Nedsatt leverfunktion

Effekterna av nedsatt leverfunktion på farmakokinetiken för buprenorfin har utvärderats i en studie efter marknadsintroduktion. Eftersom buprenorfin i stor utsträckning metaboliseras i levern sågs att plasmanivåerna för buprenorfin var förhöjda vid måttlig till svår leverfunktionsnedsättning. Patienterna ska övervakas med avseende på tecken och symtom på toxicitet eller överdosering orsakat av ökade nivåer av buprenorfin.

Buprenorphine G.L. Pharma ska användas med försiktighet till patienter med måttlig leverfunktionsnedsättning. Buprenorfin är kontraindicerat till patienter med svår leverfunktionsnedsättning.

Buprenorfin har visats öka trycket i koledokus till en liknande grad som andra opioidanalgetika och bör användas med försiktighet hos patienter med funktionsstörningar i gallgångarna.

Nedsatt njurfunktion

Renal eliminering spelar en relativt liten roll (~ 30%) för buprenorfins totala clearance, därför behövs normalt sett ingen dosändring baserat på njurfunktion. Metaboliter av buprenorfin ackumuleras hos patienter med njursvikt. Försiktighet rekommenderas vid doseringar till patienter med allvarlig njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance <30 ml/min).

Kardiovaskulära effekter

Buprenorfin kan orsaka en något minskad puls och lägre blodtryck hos vissa patienter. Buprenorfin kan, som andra opioider, orsaka ortostatisk hypotension när det används av ambulanta patienter.

Huvudskada och ökat intrakraniellt tryck

Buprenorfin kan, som andra potenta opioider, öka det cerebrospinala trycket och ska användas med försiktighet hos patienter med huvudskada, intrakraniella skador och vid andra omständigheter där det cerebrospinala trycket kan öka. Denna effekt i kombination med den andningsdepressiva effekten kan vara signifikant förstärkt hos patienter med huvudskador. Eftersom buprenorfin också kan orsaka mios och förändringar i medvetandetillståndet kan klinisk progression hos patienter med huvudskador maskeras och bedömningen av den kliniska bilden kan bli svår.

Akuta buksmärtor

Som andra my-opioidreceptor agonister kan administrering av buprenorfin försvåra diagnostiseringen eller dölja kliniska symptom hos patienter med akuta magsjukdomar.

Allmänna varningar relevanta vid administrering av opioider

Hos patienter med följande tillstånd krävs särskilt noggrann medicinsk övervakning:

- myxoödem eller hypotyreo,
- adrenokortikal insufficiens (t.ex. Addisons sjukdom),
- CNS-depression eller koma,
- toxisk psykos,
- prostatahypertrofi eller stenosis i urinröret,
- kyfoskopios med restriktiv lungsjukdom,

- försiktighet hos äldre eller försvagade patienter och hos patienter som nyligen behandlats med narkotiska analgetika.

Buprenorphine G.L. Pharma innehåller laktosmonohydrat och natrium. Patienter med sällsynta ärftliga problem med galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption bör inte använda detta läkemedel.

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Serotonerga läkemedel

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). Risken för serotonergt syndrom är låg med buprenorfin men den har observerats med andra opioider.

Sedativa som bensodiazepiner och relaterade läkemedel

Samtidig användning av opioider och sederande läkemedel som bensodiazepiner och relaterade läkemedel ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och död på grund av en additiv CNS-dämpande effekt. Dosering och behandlingstid för samtidig användning ska begränsas (se Avsnitt 4.4).

Alkohol

Buprenorfin ska inte tas tillsammans med alkoholhaltiga drycker eller läkemedel som innehåller alkohol. Alkohol ökar den sederande effekten av buprenorfin (se avsnitt 4.7).

Andra centralt dämpande substanser

De här kombinationerna ökar den centralt dämpande effekten när de tas samtidigt som buprenorfin. Den minskade uppmärksamheten kan göra det farligt att köra bil och handha maskiner.

Exempel på centralt dämpande substanser är andra opioidderivat (t.ex. metadon, analgetika och hostmedicin), anestetika, fenotiaziner, andra lugnande medel och sederande hypnotika, vissa antidepressiva, sederande H1-receptorantagonister, barbiturater, anxiolytika (andra än bensodiazepiner), neuroleptika, klonidin och relaterade substanser. När sådana läkemedelskombinationer övervägs är det särskilt viktigt att dosen av ett eller båda läkemedlen minskas.

Samtidig användning av Buprenorphine G.L. Pharma och andra läkemedel som verkar dämpande på Centrala nervsystemet gabapentinoider (gabapentin och pregabalin) kan resultera i andningsdepression, hypotoni, djup sedering, koma eller död (se avsnitt 4.4).

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.

Naltrexon

Naltrexon är en opioidantagonist som kan blockera de farmakologiska effekterna av buprenorfin. Den avsiktliga analgetiska effekten av buprenorfin kan utebli hos patienter som behandlas med naltrexon. Patienter som har utvecklat ett fysiskt beroende av buprenorfin kan utveckla ett plötsligt utbrott av opioida abstinensbesvär.

Andra opioidanalgetika

Den analgetiska effekten av fullständiga opioidagonister kan minskas genom konkurrens med den partiella agonisten buprenorfin.

För patienter som har utvecklat ett fysiskt beroende av fullständiga opioidagonister kan administrering

av den partiella agonisten buprenorfin framkalla abstinenssyndrom (se avsnitt 4.4).

CYP3A4-hämmare

Eftersom buprenorfin metaboliseras av CYP3A4-isozymer kan samtidig användning av läkemedel som hämmar CYP3A4-aktiviteten ge minskad clearance av buprenorfin. I en interaktionsstudie med buprenorfin och ketokonazol uppmättes förhöjda koncentrationer av buprenorfin och norbuprenorfin. Noggrann övervakning krävs därför hos patienter som får buprenorfin samtidigt med CYP3A4-hämmare såsom makrolidantibiotika (t.ex. erytromycin), antimykotika av azoltyp (t.ex. ketokonazol), gestoden, triacetyloleandomycin eller HIV-proteashämmare (t.ex. ritonavir, indinavir, saquinavir och atazanavir). Försiktighet rekommenderas vid administrering av Buprenorphine G.L. Pharma till patienter som använder dessa läkemedel och vid behov bör dosjusteringar övervägas.

CYP3A4-inducerare

CYP3A4-inducerare, såsom fenobarbital, rifampicin, karbamezepin och fenytoin kan öka metabolismen och leda till ökad clearance av buprenorfin. Försiktighet rekommenderas vid administrering av Buprenorphine G.L. Pharma till patienter som samtidigt får dessa läkemedel och det bör övervägas om dosjustering krävs.

Monoaminoxidashämmare

Baserat på erfarenhet av morfin kan effekten av opioider förstärkas (se avsnitt 4.4). Hos patienter som tidigare behandlats med vissa antidepressiva medel (MAO-hämmare) inom de senaste 14 dagarna före opioidanvändning, finns det en teoretisk möjlighet till livshotande interaktioner som påverkar hjärnan, andningen och blodcirkulationen. Sådana kombinationer bör undvikas i upp till 2 veckor efter avslutad behandling med MAO-hämmare.

I ett fall rapporterades en möjlig interaktion mellan intravenös Buprenorphine G.L. Pharma och fenpropionon, vilket ledde till purpura.

Övrigt

En minskning av leverperfusionen, som kan induceras av vissa allmänna anestetika (t.ex. halotan) och andra läkemedel, kan bromsa elimineringen av buprenorfin i levern. Eftersom levereliminering spelar en relativt stor roll (~ 70 %) i den totala clearance av buprenorfin, kan lägre initialdoser och noggrann dositering krävas vid användning i kombination med anestetika som halotan.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga tillräckliga och välkontrollerade studier på gravida kvinnor. Låg dos buprenorfin bör endast användas under graviditet om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken för fostret. I sådana fall måste den gravida kvinnan, fostret och det nyfödda barnet övervakas noggrant av läkaren.

I slutet på graviditeten kan höga doser buprenorfin, även om de endast ges under en kort tid, förorsaka neonatal andningsdepression.

Långtidsbehandling med buprenorfin under de tre sista månaderna av graviditeten kan orsaka abstinenssyndrom hos det nyfödda barnet.

Amning

Eftersom buprenorfin och dess metaboliter passerar över i modersmjölk ska buprenorfin inte användas under amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

När det används enligt anvisningarna har buprenorfin liten eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Detta läkemedel kan försämra den mentala eller fysiska

förmågan och orsaka dåsighet, yrsel eller nedsatt tankeförmåga, särskilt vid påbörjande av behandling och dosjustering. Patienterna måste varnas för detta.

Denna effekt kan förstärkas om buprenorfin administreras samtidigt med alkohol eller medel med en dämpande effekt på det centrala nervsystemet (se avsnitt 4.4 och 4.5).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Mycket vanliga biverkningar som rapporterats i kliniska studier var sedering, svindel, yrsel och illamående.

Tabell 1 över biverkningar sammanfattar:

- Biverkningar som rapporterats från kliniska studier. Frekvensen av möjliga biverkningar klassificeras enligt följande: 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 ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (händelser som inte rapporterades i registreringsprövningar kan inte beräknas från tillgängliga spontana rapporteringar efter marknadsföring av produkten). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.
- De vanligaste rapporterade biverkningarna efter marknadsintroduktionen. De biverkningar som inträffar i minst 1% av rapporter från vårdpersonal och anses förväntade är inkluderade. Frekvens av händelser som inte rapporterats i pivotala studier kan inte beräknas och anges som ingen känd frekvens.

Tabell 1: Biverkningar som rapporterats i kliniska studier						
Organsystem	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 ($< 1/10\,000$)	Ingen känd Frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Immunsystemet				Överkänslighet	Anafylaktisk chock	
Metabolism och nutrition				Minskad aptit		
Psykiatriska tillstånd			Förvirring Eufori Nervositet Depression Psykotisk sjukdom Hallucinerings Personlighetsförändring	Nedstämdhet Agitation		
Centrala och perifera nervsystemet	Sedering Yrsel	Huvudvärk	Dysartri Parestesi Koma Tremor	Kramper Koordinations-svårigheter		
Ögon		Mios	Dimsyn Dubbelseende Synnedläggning Konjunktivit			

Tabell 1: Biverkningar som rapporterats i kliniska studier						
Öron och balansorgan	Svindel		Tinnitus			
Hjärtat			Takykardi Bradykardi Cyanos Atrioventrikulär Block av andra graden			
Blodkärl		Ortostatisk hypotoni	Hypertension Blekhet			
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Hypoventilering	Dyspné (andningsbesvär) Apné (andningsstillestånd)		Bronkialspasm	
Magtarmkanalen	Illamående	Kräkningar	Muntorrhet Förstopning Dyspepsi Flatulens	Diarré		Karies
Hud och subkutan vävnad		Hyperhidros	Klåda Utslag	Urtikaria	Angioödem (Quinckes ödem)	
Njurar och urinvägar			Urinretention			
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			Asteni Trötthet Sjukdomskänsla			

Läkemedelsberoende

Upprepad användning av Buprenorphine G.L. Pharma 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 till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Buprenorfin har ett högt säkerhetsindex på grund av dess partiella opioidagonist/antagonistegenskaper. Men särskilt hos icke-toleranta individer (särskilt barn) kan allvarlig förgiftning (intoxikation) induceras av terapeutiska doser. Även om antagonistaktiviteten av buprenorfin kan manifesteras vid doser något över det rekommenderade terapeutiska intervallet, kan doser inom det rekommenderade terapeutiska intervallet, under vissa omständigheter, orsaka kliniskt signifikant andningsdepression (se avsnitt 4.4).

Symptom

Symtom på en överdosering av buprenorfin kännetecknas av symtom som att "känna sig konstigt", dålig koncentrationsförmåga, sömnhet och eventuellt ortostatisk yrsel. Manifestationer av en akut överdos inkluderar mios, sedering, hypotoni, andningsdepression (minskning av andningsfrekvens och/eller andningsvolym, Cheyne-Stokes andning, cyanos), extrem sömnhet, försämrat medvetande och koma, slapphet i skelettmuskulaturen, fuktig hud och bradykardi. Illamående och kräkningar kan förekomma. Det allvarligaste symptomet som kräver behandling är andningsdepression, vilket kan leda till andningsstillestånd och död.

Behandling

I händelse av en överdos måste patientens kardiorespiratoriska status övervakas noggrant och lämpliga stödåtgärder måste vidtas: Efter standardintensivvård måste symtomen på andningsdepression behandlas. Öppna luftvägar och andningshjälp eller ventilationskontroll måste säkerställas. Om patienten kräks måste åtgärder vidtas för att förhindra aspiration av kräkningen. Patienten ska flyttas till en miljö med fullständiga resurser för återupplivning.

Användning av en opioidantagonist d.v.s. naloxon rekommenderas trots den måttliga effekt den kan ha för att häva andningssymtomen orsakade av buprenorfin jämfört med dess effekt på opioider med fullständig agonistisk effekt. Naloxon är inte alltid effektiv för att vända en andningsdepression orsakad av buprenorfin, och därför bör den primära hanteringen av överdosering vara återupprättandet av tillräcklig ventilation med kontrollerad andning, om det behövs. Vid fastställande av behandlingstiden och medicinsk övervakning som krävs för att vända effekterna av en överdos, måste den långa verkningstiden för buprenorfin beaktas. Naloxon kan utsöndras snabbare än buprenorfin, vilket kan leda till att tidigare kontrollerade symtom på överdosering av buprenorfin återkommer.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Analgetika, ATC-kod N02AE01

Verkningsmekanism

Buprenorfin är ett potent, centralt verkande analgetikum med opioidagonist- och antagonistegenskaper (partiell μ -opioidreceptoragonist, κ -antagonist). Den analgetiska effekten är baserad på interaktion med specifika opioidreceptorer (främst μ -receptorer) i det centrala nervsystemet.

Farmakodynamisk effekt

Den analgetiska effekten insätter efter cirka 30 minuter. 0,4 mg buprenorfin givet sublingualt har en analgetisk effekt motsvarande cirka 10 mg intramuskulärt administrerat morfin. Den långa duration på 6-8 timmar kan förklaras av den långsamma dissociationen av buprenorfin från receptorn och av den begränsade förmågan hos morfinantagonister att upphäva effekten, på grund av buprenorfins höga affinitet till receptorn.

I terapeutiska doser har buprenorfin andningsdeprimerande egenskaper jämförbara med morfin i ekvianalgetiska doser. Buprenorfin potentieras av andra medel med centralt dämpande effekt som t ex hypnotika, sedativa och alkohol.

Djur- och humanstudier tyder på att buprenorfin har lägre beroendeframkallande effekt än morfin.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

När det tas oralt genomgår buprenorfin en uttalad första-passagen levermetabolism med N-dealkylering och glukurokonjugering i tunntarmen och levern. Användning av detta läkemedel oralt är därför olämpligt. 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 och en halveringstid på 2 till 5 timmar.

Metabolism

Buprenorfin metaboliseras genom 14-N-dealkylering och glukurokonjugering av modermolekylen och den dealkylerade metaboliten. Kliniska data bekräftar att CYP3A4 är ansvarig för N-dealkyleringen av buprenorfin. N-desalkyl-buprenorfin är en μ (mu)-opioidagonist med svag inneboende aktivitet. Norbuprenorfin bidrar till den övergripande farmakologiska effekten; det är dock okänt i vilken utsträckning.

Eliminering

Eliminationen av buprenorfin är bi- eller triexponentiell, med en lång terminal eliminationsfas på 32 timmar. Detta beror delvis på återabsorption av buprenorfin efter intestinal hydrolys av det konjugerade derivatet, och delvis på den mycket lipofila naturen hos molekylen.

Buprenorfin elimineras huvudsakligen i feces genom gallutsöndring av de glukurokonjugerade metaboliterna (70 %). De återstående 30 % elimineras i urinen.

Särskilda populationer

Äldre: Inga tillgängliga farmakokinetiska data från äldre patienter.

Nedsatt njurfunktion: Renal eliminering spelar en relativt liten roll (~ 30 %) i det totala clearance av buprenorfin. Ingen dosjustering baserad på njurfunktion krävs men försiktighet rekommenderas vid dosering av patienter med gravt nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion: Levereliminering spelar en relativt stor roll (~ 70 %) i det totala clearance av buprenorfin och effekten av buprenorfin kan förlängas hos patienter med nedsatt leverclearance. Lägre initiala buprenorfindoser och försiktig titrering av dosen kan krävas hos patienter med mild till måttlig leverdysfunktion. Buprenorfin är kontraindicerat hos patienter med allvarlig leverdysfunktion (se avsnitt 4.3).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Hos råttor visade det sig att det inte fanns några oönskade effekter på fertiliteten eller den allmänna reproduktionsförmågan. Undersökningar på råttor och kaniner visade indikationer på fostertoxicitet och förlust efter implantation.

Studier på råttor visade minskad intrauterin tillväxt, förseningar i utvecklingen av vissa neurologiska funktioner och hög peri- och postnatal mortalitet bland nyfödda efter behandling av moderdjuren under dräktighet eller laktation. Det finns indikationer på att svår förlossning och minskad mjölkproduktion bidragit till dessa effekter. Tecken på embryotoxicitet inklusive teratogenicitet saknades hos både råttor och kaniner.

In vitro- och *in vivo*-studier för att undersöka den mutagena potentialen hos buprenorfin visade inga kliniskt relevanta effekter.

Långtidsstudier på råttor och möss visade inte på någon karcinogen potential av relevans för människor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Mannitol (E421)
Majsstärkelse
Povidone K30 (E1201)
Citronsyramonohydrat (E330)
Natriumcitrat (E331(iii))
Magnesiumstearat (E470b)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

De sublinguala resoribletterna är förpackade i blister bestående av aluminium (basfolie) laminerade med aluminiumark med 7, 10, 20, 28, 30, 50, 60, 70, 100 resoribletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion <och övrig hantering>

Ej relevant.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

G.L. Pharma GmbH
Schlossplatz 1
8502 Lannach
Österrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

0,2 mg: 65246
0,4 mg: 65247

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2025-04-02

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-04-02

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Läkemedelsverkets webbplats
www.lakemedelsverket.se