# PRODUKTRESUMÉ

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Buprenorphine G.L. Pharma 2 mg resoriblett, sublingual
Buprenorphine G.L. Pharma 4 mg resoriblett, sublingual
Buprenorphine G.L. Pharma 8 mg resoriblett, sublingual

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Buprenorphine G.L. Pharma 2 mg resoriblett, sublingual:
Varje resoriblett innehåller 2,16 mg buprenorfinhydroklorid motsvarande 2 mg buprenorfin.
Hjälpämne med känd effekt: Vattenfri laktos 45,453 mg

Buprenorphine G.L. Pharma 4 mg resoriblett, sublingual:
Varje resoriblett innehåller 4,32 mg buprenorfinhydroklorid motsvarande 4 mg buprenorfin.
Hjälpämne med känd effekt: Vattenfri laktos 91,086 mg

Buprenorphine G.L. Pharma 8 mg resoriblett, sublingual:
Varje resoriblett innehåller 8,64 mg buprenorfinhydroklorid motsvarande 8 mg buprenorfin.
Hjälpämne med känd effekt: Vattenfri laktos 182,171 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Resoriblett, sublingual

Buprenorphine G.L. Pharma 2 mg resoriblett, sublingual:
Vita, ovala, platta tabletter med fasade kanter, 10 mm långa och 5 mm breda.

Buprenorphine G.L. Pharma 4 mg resoriblett, sublingual:
Vita, ovala, platta tabletter med fasade kanter och skåra på båda sidor, 12 mm långa och 6 mm breda.
Skåran är inte avsedd för att bryta tabletten.

Buprenorphine G.L. Pharma 8 mg resoriblett, sublingual:
Vita, ovala, platta tabletter med fasade kanter och skåra på båda sidor, 14 mm långa och 7 mm breda.
Skåran är inte avsedd för att bryta tabletten.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Sublingual substitutionsbehandling vid opioidberoende inom ramen för en omfattande, adekvat övervakad medicinsk, social och psykologisk behandling.

Behandling med Buprenorphine G.L. Pharma resoriblett, sublingual, är endast lämpligt för patienter i åldern 18 år eller äldre, vilka har samtyckt till behandling mot sitt missbruk.

### 4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering
Detta läkemedel är endast för oral administrering, och får ej injiceras.

Patienterna kräver noggrann övervakning och stöd.
Behandlingen måste utföras av läkare som kan säkerställa adekvat och omfattande vård och övervakning av beroende patienter.
I början av behandlingen krävs övervakning av patienterna minst en gång per vecka.

| |
|---|
| För att minimera risken för drogmissbruk, rekommenderas att läkemedlet administreras dagligen på läkarmottagningen/apoteket och under uppsikt. Daglig administrering på läkarmottagningen/apoteket ska vara standard och avvikelse från denna regel ska vara ett undantag endast i speciella fall (t.ex. arbetsschema). |

**Induktionsbehandling:** Den initiala dosen är från 0,8 mg till 4 mg dagligen som engångsdos.
Om det behövs en inledande dos under 2 mg ska ett annat buprenorfin resoriblett, sublingualt läkemedel användas, eftersom Buprenorphine G.L. Pharma endast finns i styrkorna 2 mg, 4 mg och 8 mg.

- **För opioidberoende personer som inte har haft abstinens:**
  I början av behandlingen ska buprenorfindosen administreras minst 4 timmar efter senaste användningen av opioiden eller när de första symtomen på abstinens uppträder.

- **För patienter som får metadon:**
  Innan behandling med buprenorfin påbörjas ska metadondosen sänkas till högst 30 mg/dag. Buprenorfin kan framkalla abstinenssymtom hos patienter som är beroende av metadon.
  Ett byte från substitutionsbehandling med metadon till behandling med en annan substans ska alltid ske i nära samarbete mellan den läkare som utfört den tidigare substitutionsbehandlingen och den läkare som påbörjar den nya behandlingen. De ska också gemensamt bestämma den framtida behandlingen.

**Dosjustering och underhållsdos:**
Dosen av buprenorfin ska successivt ökas baserat på det kliniska svaret hos den enskilda patienten och ska inte överskrida en daglig dos på 24 mg. Det rekommenderas att engångsdoser ges dagligen.

**Dosreduktion och avslutande av behandling:**
Efter att en period av tillfredsställande stabilisering har uppnåtts, ska doserna gradvis reduceras med patientens samtycke och under noggrann övervakning tills behandlingen kan avslutas helt.
Eftersom resoribletten, sublingual, finns i styrkorna 2 mg, 4 mg respektive 8 mg kan dosen successivt titreras ned. Om långsammare nedtitrering i mindre steg krävs, ska andra buprenorfin resoribletter, sublinguala läkemedel i lägre styrkor användas. Patienterna ska övervakas efter avslutad behandling med buprenorfin på grund av risken för återfall.

Som allmän regel förskrivs substitutionsbehandlingar med hjälp av en blankett för narkotikaklassad långtidsförskrivning som anger ”för substitutionsbehandling” och, i förekommande fall, för daglig dosering på apotek.

Eventuella dosändringar av behandlande läkare bör ske först efter kontakt med den läkare som påbörjat behandlingen.

**Patienter med nedsatt leverfunktion**
Effekten av nedsatt leverfunktion på farmakokinetiken för buprenorfin är inte känd. Då den aktiva substansen genomgår en omfattande metabolism förväntas plasmanivåerna vara högre hos patienter med måttligt och gravt nedsatt leverfunktion. Eftersom buprenorfins farmakokinetik kan förändras hos patienter med leverinsufficiens rekommenderas lägre inledande doser och noggrann dostitrering hos patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

**Patienter med nedsatt njurfunktion**
Dosjustering är inte nödvändigt hos patienter med nedsatt njurfunktion. Försiktighet rekommenderas hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion ($CL_{CR}$<30 ml/min) (se avsnitt 5.2).

**Ungdomar**
Buprenorphine G.L. Pharma rekommenderas inte för ungdomar (under 18 års ålder) på grund av otillräcklig erfarenhet av behandling av dessa patienter.

Administreringssätt
Administrering sker sublingualt. Läkarna måste upplysa patienterna om att sublingual administrering är det enda effektiva och säkra administreringssättet för detta läkemedel. Tabletten ska hållas under tungan tills den är upplöst (vanligtvis inom 5 till 10 minuter).
Tabletterna får inte lösas upp och injiceras, eftersom detta kan inducera allvarliga oönskade effekter med risk för dödlig utgång (andningsdepression, svår leverskada) och svåra lokala reaktioner, ibland även septiska reaktioner.

**Behandlingsmål och utsättning**
Innan behandling med Buprenorphine G.L. Pharma 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 G.L. Pharma 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
- Patienter som för närvarande får eller har fått MAO-hämmare under de senaste 2 veckorna
- Svår andningsinsufficiens
- Svår leverinsufficiens
- Akut alkoholism eller delirium tremens

## 4.4 Varningar och försiktighet

***Varningar***
Buprenorphine G.L. Pharma resoriblett, sublingual, rekommenderas endast för behandling av opioidberoende.

Den behandlande läkaren bör beakta risken för missbruk och felaktig användning (t.ex. intravenös administrering), särskilt i början av behandlingen.

**Avledning**
Avledning avser introduktion av sublingualt buprenorfin på den illegala marknaden, antingen av patienter eller av personer som skaffat läkemedlet genom stöld från patienter eller apotek. Denna avledning kan leda till att nya missbrukare använder sublingualt buprenorfin som primär missbruksdrog med risk för överdosering, spridning av blodburna virusinfektioner, andningsdepression och leverskada.

**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. 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).

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.

Om drogmissbruket har pågått i mindre än ett år eller patienterna är yngre än 20 år ska frågan om substitutionsbehandling är indicerad övervägas särskilt noggrant.

Innan buprenorfinbehandling påbörjas måste patientens beroende av opioider ha bekräftats genom ett positivt resultat vid urinscreening för opiater.

När behandling med Buprenorphine G.L. Pharma påbörjas bör läkaren vara medveten om buprenorfinmolekylens partiella agonistprofil. Buprenorfin binder till μ- och κ-opioidreceptorer och kan utlösa abstinenssymtom hos opioidberoende patienter.

Buprenorfinbehandlingens framgång beror på den ordinerade dosen och på de kombinerade (medicinska, sociala och pedagogiska) åtgärder som finns under patientens behandling.

Det rekommenderas att Buprenorphine G.L. Pharma resoriblett, sublingual, endast förskrivs under begränsade perioder. Detta gör dosanpassningar enklare, förbättrar efterlevnaden och minskar risken för missbruk eller felaktig användning (särskilt intravenös administrering).

Under substitutionsbehandling bör regelbunden urinscreening (övervakad provtagning) ske med avseende på opiater (även kvantitativ bestämning), barbiturater, metakvalon och bensodiazepiner, och i förekommande fall även med avseende på kokain och amfetamin samt deras metaboliter. Patienten bör också undersökas med avseende på nålmärken.

Patienterna kan ha smärtsymtom även under substitutionsbehandling. När det somatiska korrelatet har identifierats ska lämplig smärtstillande extrabehandling ges på en speciell institution för missbruksbehandling.

Utsättning av behandling kan leda till ett abstinenssyndrom som kan vara fördröjt.

Andningsdepression: Några dödsfall på grund av andningsdepression har rapporterats, i synnerhet när buprenorfin användes i kombination med bensodiazepiner och alkohol (se avsnitt 4.5) eller när det inte användes enligt märkning (t.ex. parenteral användning).

Hepatit, leverpåverkan: Allvarliga fall av akut leverskada har rapporterats i samband med missbruk (särskilt intravenös administrering) av läkemedlet. Leverskador har främst observerats efter höga doser och kan bero på mitokondriell toxicitet. Preexisterande eller förvärvad mitokondrieskada [genetiska defekter, virusinfektioner (särskilt kronisk hepatit C), alkoholmissbruk, anorexi och samtidig användning av andra mitokondietoxiner (t.ex. acetylsalicylsyra, isoniazid, valproat, amiodaron, antiretrovirala nukleosidanaloger)] kan vara faktorer som bidrar till förekomsten av leverskada. Dessa faktorer måste beaktas före och under behandling med Buprenorphine G.L. Pharma När leverpåverkan misstänks och kausaliteten inte är känd krävs ytterligare utvärdering. Beroende på resultatet av undersökningarna kanske Buprenorphine G.L.Pharma måste sättas ut med försiktighet för att förhindra utveckling av abstinenssyndrom eller återfall i drogberoende. Om behandlingen ska fortsätta måste leverfunktionen övervakas noggrant.

Detta läkemedel kan orsaka symtom på opioidabstinens om det administreras till en opioidberoende patient mindre än 4 timmar efter senaste användning av heroin eller andra kortverkande opioider, eller om det ges mindre än 24 timmar efter senaste dos av metadon (se avsnitt 4.2). Omvänt kan abstinenssymtom även ha samband med suboptimal dosering.

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

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

*Risker med samtidig användning av sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel:*
Samtidig användning av Buprenorphine G.L Pharma 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 Buprenorphine G.L Pharma 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 varauppmärksamma på dessa symtom (se avsnitt 4.5).

Serotonergt syndrom
Samtidig administrering av Buprenorphine G.L. 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.

Detta läkemedel kan ge ortostatisk hypotoni.

Djurstudier, liksom klinisk erfarenhet, har visat att buprenorfin kan orsaka beroende, men risken är lägre än med morfin. Ett existerande beroende av opiater kan inte hävas med substitutionsbehandling.
Det är mycket viktigt att följa rekommendationerna för initiering av behandling, dosjusteringar och patientövervakning (se avsnitt 4.2).

***Särskild försiktighet krävs hos patienter med***
- skallskador och ökat intrakraniellt tryck
- kramper
- hypotoni
- prostatahypertrofi och uretärstenos
- astma eller andningsinsufficiens (fall av andningsdepression har rapporterats med buprenorfin)
- njurinsufficiens (30 % av den administrerade dosen utsöndras via njurarna; renal eliminering kan därför vara förlängd)
- leverinsufficiens (buprenorfins levermetabolism kan vara förändrad).

Eftersom CYP3A4-hämmare (se avsnitt 4.5) kan öka plasmakoncentrationerna av buprenorfin, bör dostitrering ske särskilt försiktigt hos patienter som redan behandlas med CYP3A4-hämmare. Lägre doser kan visa sig vara tillräckliga hos dessa patienter.

Idrottsutövare ska vara medvetna om att detta läkemedel kan ge positivt resultat i ”dopingtester”.

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

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

## 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

***Kontraindicerade kombinationer***
**Monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare):** När MAO-hämmare gavs inom 2 veckor före administrering av opioiden petidin observerades livshotande interaktioner som påverkade centrala nervsystemet (respiratoriska och cirkulatoriska funktioner). Liknande interaktioner med buprenorfin kan inte uteslutas (se även avsnitt 4.3).

***Kombinationer som inte rekommenderas***
**Alkohol:** Alkohol ökar den sedative effekten av buprenorfin och utgör därmed en risk när det gäller att köra fordon och använda maskiner. Buprenorfin ska inte tas tillsammans med alkoholhaltiga drycker eller läkemedel som innehåller alkohol.
Dödsfall på grund av överdosering eller samtidigt intag av buprenorfin, bensodiazepiner och alkohol har rapporterats.

***Kombinationer som ska användas med försiktighet***
**Sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel:**
Samtidig användning av opioider med sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och död på grund av den additiva CNS depressiva effekten. Dosering och duration av samtidig användning ska begränsas (se avsnitt 4.4).

**Andra CNS-depressiva medel:** Andra opioidderivat (analgetika och hostdämpande medel såsom metadon, dextropropoxifen, kodein, dextrometorfan och noskapin), vissa antidepressiva, sedativa H1-receptorantagonister, barbiturater, anxiolytika utöver bensodiazepiner, neuroleptika, klonidin och relaterade substanser. Dessa kombinationer ökar den centralnervösa depressionen.

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

**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).

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.

Effekterna av **fullständiga opioidagonister** såsom morfin och relaterade analgetika kan försvagas på grund av buprenorfins partiella antagonistiska effekt.

**Fenprokumon:** En misstänkt interaktion mellan buprenorfin och fenprokumon, vilket resulterade i purpura, har rapporterats.

***Effekter av andra läkemedel på buprenorfin***
**Hämmare eller inducerare av CYP3A4, CYP2C19 och CYP2D6:**
Buprenorfin metaboliseras via CYP3A4. En interaktionsstudie med buprenorfin och ketokonazol (en potent hämmare av CYP3A4) resulterade i ökad $C_{max}$ och AUC (yta under kurvan) för buprenorfin och, i mindre utsträckning, för norbuprenorfin (ungefär 70 % respektive 50 %).

Samtidig administrering av buprenorfin och potenta CYP3A4-hämmare (t.ex. azolantimykotika såsom ketokonazol eller itrakonazol, erytromycin, gestoden, troleandomycin, HIV-proteashämmare såsom ritonavir, indinavir, nelfinavir och sakvinavir) kan leda till kraftigt ökade plasmakoncentrationer av buprenorfin och norbuprenorfin. Kombinationen bör undvikas eller övervakas noga, eftersom dosreduktion kan krävas.

Interaktionen mellan buprenorfin och CYP3A¤-inducerare har inte undersökts och därför rekommenderas att patienter som får Buprenorphine G.L. Pharma övervakas noggrant om enzyminducerare såsom fenobarbital, karbamazepin, fenytoin och rifampicin ges samtidigt.

***Effekter av buprenorfin på andra läkemedel***
Buprenorfin har visat sig vara en CYP2D6- och CYP3A4-hämmare *in vitro*. Risken för hämning vid terapeutiska koncentrationer *in vivo* förefaller vara låg, men kan inte uteslutas. När buprenorfin kombineras med andra läkemedel som är CYP2D6- eller CYP3A4-substrat kan plasmakoncentrationerna av dessa läkemedel öka och risk för dosberoende biverkningar kan uppstå. Buprenorfin hämmar inte enzymet CYP2C19 *in vitro*. Effekten på andra enzymer som metaboliserar läkemedel har inte undersökts.

Hittills har ingen anmärkningsvärd interaktion observerats med **kokain**, det medel som oftast används av flerdrogsmissbrukare i kombination med opioider.

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

***Graviditet***

Det finns inga eller begränsad mängd data från användning av Buprenorphine G.L. Pharma hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd.
I slutet av graviditeten kan höga doser, även under en kort tid, inducera andningsdepression hos nyfödda barn. Under graviditetens sista tre månader kan kronisk användning av buprenorfin orsaka abstinenssyndrom hos nyfödda barn. Följaktligen rekommenderas inte användning av buprenorfin under graviditet.

***Amning***

Buprenorfin och dess metaboliter utsöndras i bröstmjölk. Hos råtta har buprenorfin visats hämma laktationen. Därför ska amning avbrytas under behandling med Buprenorphine G.L.Pharma.

***Fertilitet***
Det finns inga data på effekterna av buprenorfin på fertiliteten hos människa. Studier på råtta visade inga negativa effekter på fertiliteten (se avsnitt 5.3).

## 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner
Buprenorfin kan orsaka dåsighet, särskilt om det tas tillsammans med alkohol eller CNS-depressiva medel. Försiktighet ska därför iakttas beträffande att köra fordon eller använda maskiner (se avsnitt 4.5).

Personer som av medicinska skäl får beroendeframkallande substanser eller läkemedel som kan påverka deras förmåga att köra fordon kan beviljas tillstånd att köra på individuell basis efter medicinsk bekräftelse.

## 4.8 Biverkningar
Förekomsten av biverkningar beror på patientens toleranströskel, som är högre hos drogmissbrukare än hos den allmänna befolkningen.

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)
Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

***Immunsystemet***
Sällsynta: angioneurotiskt ödem, anafylaktisk chock

***Psykiska störningar***
Sällsynta: hallucinationer

***Centrala och perifera nervsystemet***
Vanliga: huvudvärk, svimning, yrsel

***Blodkärl***
Vanliga: ortostatisk hypotoni

***Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum***
Sällsynta: bronkospasm, andningsdepression (se avsnitt 4.4 och 4.5)

***Magtarmkanalen***
Vanliga: förstoppning, illamående, kräkningar
Ingen känd frekvens: karies

***Lever och gallvägar***
Sällsynta: förhöjda nivåer av transaminaser, levernekros, hepatit (se avsnitt 4.4)

***Hud och subkutan vävnad***
Sällsynta: utslag, urtikaria, klåda

***Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället***
Vanliga: insomni, asteni, dåsighet, svettning.

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).

Hos patienter med påtagligt narkotikaberoende kan initial administrering av buprenorfin ge en utsättningseffekt liknande den som är förknippad med naloxon.

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

**Rapportering av misstänkta biverkningar**
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

## 4.9 Överdosering

På grund av sina partiella opioidagonistegenskaper förefaller buprenorfin ha en bred teoretisk säkerhetsmarginal.

Det främsta symtomet på överdosering av buprenorfin är andningsdepression som kan leda till andningsstillestånd och död.

Vid oavsiktlig överdosering ska allmänna stödjande åtgärder vidtas, inklusive noggrann övervakning av patientens andnings- och hjärtstatus.

**Behandling:** Symtomatisk behandling av andningsdepression som följer standarden för intensivvårdsåtgärder ska sättas in. Om en opioidantagonist (t.ex. naloxon) används, ska buprenorfins långa effektduration tas i beaktande.

# 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

## 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: övriga läkemedel med verkan på nervsystemet; medel vid behandling av beroendetillstånd; medel vid opioidberoende.
ATC-kod: N07BC01

Buprenorfin är en partiell opioidagonist/-antagonist med affinitet till μ (my)- och κ (kappa)-receptorer i hjärnan. Dess effekt vid substitutionsbehandling tillskrivs dess långsamma reversibla koppling till μ-receptorer, vilket förefaller reducera drogbehovet hos den beroende patienten under en längre period.

Som partiell opioidagonist har buprenorfin en bred säkerhetsmarginal och dess dämpande effekter på hjärt- och andningsfunktionen är måttlig.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

***Absorption***
Vid peroralt intag genomgår buprenorfin första-passagemetabolism med N-dealkylering och glukuronkonjugering i tunntarm och lever. Peroral användning av detta läkemedel är därför olämplig.

Den absoluta biotillgänglighetens exakta omfattning efter sublingual administrering är inte känd, men antas vara mellan 15 och 30 %. Maximala plasmakoncentrationer uppnås 90 minuter efter sublingual administrering och förhållandet mellan maximal dos och koncentration 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. Kliniska data bekräftar att N-dealkylering av buprenorfin sker via CYP3A4. N-dealkylbuprenorfin är en μ (my)-agonist med svag egenaktivitet.

***Eliminering***
Elimineringen av buprenorfin är bi- eller triexponentiell med en lång terminal elimineringsfas på 32 timmar, delvis beroende på resorption av buprenorfin efter intestinal hydrolys av det konjugerade derivatet och delvis beroende på molekylens mycket lipofila natur.

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

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende akut- och allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Av teratologiska studier på råtta och kanin drogs slutsatsen att buprenorfin inte är embryotoxiskt eller teratogent.
Det förekom inga negativa effekter på fertilitet eller allmän reproduktionsförmåga hos råtta, även om det förekom hög peri- och postnatal dödlighet hos dessa arter efter intramuskulär och peroral dosering på grund av svårigheter vid förlossning och laktationsstörningar hos modern. Dessutom resulterade peroral administrering av höga doser till modern under dräktighet och laktation i en lätt fördröjning i utvecklingen av vissa neurologiska funktioner (rättningsreflex och reaktion vid oväntat yttre stimuli) hos neonatala råttor.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Mannitol
Majsstärkelse
Povidon (K=27,0-32,4)
Citronsyramonohydrat
Natriumcitrat
Magnesiumstearat

### 6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

### 6.3 Hållbarhet

3 år

### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

### 6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PVdC/PVC-aluminiumblister:
Förpackningar med 7, 10, 28, 30 och 49 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

## 7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

G.L. Pharma GmbH
Schlossplatz 1
8502 Lannach
Österrike

## 8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

2 mg: 44154

4 mg: 44155
8 mg: 44156

## 9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 19 aug 2011
Datum för den senaste förnyelsen: 2014-09-30

## 10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-10-15