

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Buprenorphine Orifarm 2 mg resoriblett, sublingual
Buprenorphine Orifarm 8 mg resoriblett, sublingual

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Buprenorfinhydroklorid motsvarande 2 mg/8 mg buprenorfin.

Hjälpämnen med känd effekt:

2 mg sublinguala resoribletter: laktos 19 mg.

8 mg sublinguala resoribletter: laktos 76 mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Resoriblett, sublingual

Benvita, ovala, biplana, sublinguala resoribletter

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringssätt

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

Försiktighetsåtgärder innan behandling

Innan behandlingen startar ska hänsyn tas till typ av opioidberoende (dvs. lång- eller kortverkande opioid), tid som gått sedan senaste opioidanvändning samt grad av opioidberoende. För att undvika påskyndande av abstinens ska behandlingen startas med buprenorfin först när objektiva och tydliga tecken på abstinens uppvisas (påvisat exempelvis med mer än 12 poäng på den validerade skalan Clinical Opioid Withdrawal Scale, COWS).

Opiatberoende drogmissbrukare som inte har genomgått abstinens:

- När behandlingen inleds ska första Buprenorphine Orifarmdosen tas först när tecken på abstinens uppträder, men inte mindre än 6 timmar efter att patienten senast använde opioider (t ex heroin eller kortverkande opioider).

Patienter som får metadon:

- Innan buprenorfinbehandlingen inleds måste metadondosen minskas till maximalt 30 mg/dag. Buprenorfin kan påskynda abstinenssymptom hos patienter som är beroende av metadon. Första Buprenorphine Orifarmdosen ska tas först när tecken på abstinens uppträder, men inte mindre än 24

timmar efter det att patienten senast använde metadon p.g.a. metadons långa halveringstid.

Leverfunktionstester vid baseline samt hepatitserologi rekommenderas innan behandlingen inleds. Patienter med positiv hepatitserologi, som samtidigt behandlas med andra läkemedel (se avsnitt 4.5) och/eller har nedsatt leverfunktion riskerar att få en accelererande leverskada. Regelbunden övervakning av leverfunktionen rekommenderas (se avsnitt 4.4).

Dosering

Inledande behandling:

Startdosen är 0,8 till 4 mg buprenorfin dagligen som engångsdos. Ytterligare 2 till 4 mg buprenorfin kan ges dag 1 beroende på den enskilda patientens behov.

Andra läkemedel innehållande buprenorfin finns i 0,4 mg styrkan och möjliggör en inledande dos på 0,8 mg.

Dosjustering och- underhåll:

Buprenorfin dosen ska successivt ökas baserat på den kliniska effekten hos den enskilde patienten och ska inte överskrida en daglig engångsdos på 24 mg. Doseringen titreras i enlighet med upprepad bedömning av patientens kliniska och psykologiska status och bör göras i steg om 2-8 mg. Vanligen är en underhållsdos på 8-16 mg tillräcklig.

Under inledningen av behandlingen rekommenderas daglig dispensering av buprenorfin. Efter stabilisering kan Buprenorphine Orifarm lämnas ut för flera dagars behandling till pålitliga patienter. Det rekommenderas att mängden Buprenorphine Orifarm begränsas till 7 dagar eller i enlighet med lokala krav.

Icke-daglig dosering:

Efter att tillfredställande stabilisering uppnåtts kan doseringen av Buprenorphine Orifarm minskas till varannan dag och två gånger den individuellt titrerade dagliga doseringen. Till exempel, en patient som stabiliserats till en daglig dos på 8 mg kan ges 16 mg varannan dag samt ingen dos varannan dag. Dosen som ges under en dag får dock aldrig överskrida 24 mg. Hos vissa patienter kan doseringen av buprenorfin minskas till 3 gånger i veckan (t ex måndag, onsdag och fredag) efter att en tillfredställande stabilisering har uppnåtts. Dosen på måndagen och onsdagen ska vara dubbelt så hög som den individuellt titrerade dagliga dosen och dosen på fredagen ska vara tre gånger så hög som den individuellt titrerade dagliga dosen. De övriga dagarna ges ingen dos. Dosen som ges under en dag får dock aldrig överskrida 24 mg. Denna doseringsregim är inte lämplig för patienter som är i behov av titrerade dagliga doser > 8 mg/dag.

Dosreduktion och avslutande av behandling:

Efter att en tillfredställande stabilisering uppnåtts och om patienten samtycker, kan doseringen gradvis reduceras till en lägre underhållsdos. I gynnsamma fall kan behandlingen avslutas. Tillgängligheten av sublinguala resoribletter i doserna 2 mg och 8 mg tillåter en nedtitrering av dosen. På grund av återfallsrisken bör patienter övervakas efter avslutad behandling.

Särskilda patientgrupper

Äldre:

Säkerheten och effektiviteten hos buprenorfin hos äldre patienter över 65 år har inte fastställts. Ingen doseringsrekommendation kan ges.

Patienter med nedsatt leverfunktion:

Farmakokinetiken för buprenorfin vid nedsatt leverfunktion är okänd. Då den aktiva substansen metaboliseras i stor utsträckning, förväntas plasmanivåerna vara högre hos patienter med måttlig till svår leverfunktionsnedsättning. Då farmakokinetiken av buprenorfin kan förändras hos patienter med

leverinsufficiens, rekommenderas en lägre inledningsdos och noggrann dositering hos patienter med mild till måttlig leverfunktionsnedsättning (se avsnitt 5.2). Buprenorphine Orifarm är kontraindicerat till patienter med svår leverfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.3 och 5.2).

Patienter med nedsatt njurfunktion:

Justering av buprenorfindosen är inte nödvändig hos patienter med nedsatt njurfunktion. Försiktighet rekommenderas vid dosering av patienter med svår njurinsufficiens (CLcr < 30 ml/min) (se avsnitt 5.2).

Pediatrik population:

Buprenorphine Orifarm rekommenderas inte till barn och ungdomar under 15 år beroende på brist på data avseende effekt och säkerhet.

Administreringsätt

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

Resoribletten får inte sväljas, krossas eller tuggas.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot 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

Buprenorfin sublinguala resoribletter rekommenderas enbart för behandling av opioidberoende. Dessutom ska behandlingen helst ordineras av läkare med tillräcklig erfarenhet för att försäkra adekvat kontroll av behandling av opioidberoende patienter.

Felanvändning, missbruk och diversion

Buprenorfin kan felanvändas eller missbrukas likt andra lagliga eller olagliga opioider. Möjliga risker vid felanvändning eller missbruk är överdosering, spridning av blodburna virusinfektioner eller lokala infektioner, andningsdepression och leverskada. Användning av buprenorfin av någon annan än den behandlade patienten kan leda till att nya missbrukare använder buprenorfin som den primära missbrukardrogen vilket kan ske om läkemedlet distribueras illegalt, antingen av den behandlade patienten eller om läkemedlet inte skyddas mot stöld.

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 som bensodiazepiner.

För att minimera risken för felanvändning, missbruk eller diversion bör läkare vidta lämpliga försiktighetsåtgärder när buprenorfin ordinerar och dispenserar, såsom att undvika förskrivning av flera påfyllningar tidigt i behandlingen och att genomföra uppföljningsbesök hos patienten med klinisk övervakning enligt patientens behov.

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 rapporterats i samband med samtidigt intag av 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 kyfoskopios (krökning av ryggraden som kan leda till andfåddhet)).

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.

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.

CNS-depression

Buprenorfin kan orsaka dåsigheit, särskilt när det tas i kombination med alkohol eller centralt dämpande substanser (t.ex. bensodiazepiner, anxiolytika, sedativa läkemedel eller hypnotika) (se avsnitt 4.5 och 4.7).

Beroende

Buprenorfin är en partiell agonist vid μ -opioidreceptorn och kronisk administrering ger opioidberoende. Djurstudier så väl som klinisk erfarenhet har visat att buprenorfin kan leda till beroende, men i lägre grad än en fullständig agonist, t.ex. morfin.

Abrupt avbrytande av behandling rekommenderas ej då det kan resultera i abstinenssyndrom som kan vara fördröjt.

Påskyndad abstinens

När behandling med buprenorfin inleds måste läkaren vara medveten om den partiella agonistiska profilen för buprenorfin och att den kan påskynda abstinens hos opioidberoende patienter, särskilt omden ges mindre än 6 timmar efter senaste användningen av heroin eller andra kortverkande opioider eller om den ges mindre än 24 timmar efter senaste dosen av metadon (se avsnitt 4.2). Omvänt kan abstinenssymptom även ha samband med suboptimal dosering.

Hepatit och leverpåverkan

Fall av akut leverskada har rapporterats hos opioidberoende missbrukare både i kliniska studier och i biverkningsrapporter efter marknadsintroduktion. Spektrat av avvikelser sträcker sig från övergående asymptomatiska ökningar av levertransaminaser till fallrapporter med leverskada, levernekros, hepatorenalt syndrom, hepatisk encefalopati och död. I många fall har närvaron av redan befintliga avvikelser av leverenzym, 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 buprenorfin förskrivs samt under behandling. När leverpåverkan misstänks måste ytterligare biologisk och etiologisk utvärdering göras. Beroende på resultaten kan avbrytande av behandling ske med försiktighet för att förhindra abstinenssymptom och för att förhindra ett återvändande till illegalt drogmissbruk. Om behandlingen fortsätter ska leverfunktionen följas noggrant.

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 observerades förhöjda plasmanivåer för buprenorfin hos patienter med måttlig till svår leverfunktionsnedsättning efter en singeldosadministrering. Patienterna ska övervakas för tecken och symtom på plötslig opioidabstinens, toxicitet eller överdosering orsakad av ökade nivåer av buprenorfin. Buprenorphine Orifarm sublinguala tabletter ska användas med försiktighet till patienter med måttlig leverfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.3 och 5.2). Buprenorfin är kontraindicerat till patienter med svår leverfunktionsnedsättning.

Nedsatt njurfunktion

Det renala eliminationssystemet har en relativt liten roll (ca 30 %) i totalclearance av buprenorfin. Därför krävs i allmänhet ingen dosjustering på basen av 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).

Bruk hos ungdomar

På grund av brist på data gällande ungdomar (i åldern 15-18 år) ska en behandling av patienter ur denna åldersgrupp följas upp noggrannare än vanligt.

Serotonergt syndrom

Samtidig administrering av Buprenorphine Orifarm 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.

Allmänna varningar relevanta vid administrering av opioider

Buprenorfin kan orsaka ortostatisk hypotension hos ej sängbundna patienter.

Opioider kan öka trycket i cerebrospinalvätskan, vilket kan orsaka krampanfall. Opioider bör därför användas med försiktighet hos patienter med huvudskador, intrakraniella skador, eller under andra omständigheter där det cerebrospinala trycket kan öka, eller om patienten tidigare drabbats av krampanfall.

Opioider bör användas med försiktighet hos patienter med hypotension, prostatahypertrofi eller stenosis i urinröret.

Opioidinducerad mios, förändringar av medvetandenivån eller förändringar av smärtförmågan som symtom på sjukdom kan försvåra utvärderingen av patienten, eller komplicera diagnostiseringen eller det kliniska förloppet av samtidiga sjukdomar.

Opioider bör användas med försiktighet hos patienter med myxödem, hypotyreoos eller adrenokortikal insufficiens (t.ex. Addisons sjukdom).

Opioider har visat sig öka trycket i koledokus och bör användas med försiktighet hos patienter med funktionsstörningar i gallgångarna.

Opioider bör administreras med försiktighet till äldre eller funktionsnedsatta patienter.

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Buprenorphine Orifarm ska inte tas tillsammans med:

- alkoholhaltiga drycker eller mediciner som innehåller alkohol. Alkohol ökar den sedativa effekten av buprenorfin (se avsnitt 4.7).

Buprenorphine Orifarm ska ges med försiktighet tillsammans med:

- **Bensodiazepiner:** Denna kombination kan resultera i död pga. av andningsdepression av centralt ursprung. Dessa patienter ska därför övervakas noggrant och en kombination av denna typ undvikas i fall där det finns risk för felaktig användning. Patienterna ska varnas för att det är extremt farligt att självadministrera bensodiazepiner som inte uttryckligen ordinerats samtidigt då man tar detta läkemedel. Patienterna ska dessutom förmanas att endast använda bensodiazepiner så som de ordinerats av läkare (se avsnitt 4.4).
- **Andra centralt dämpande substanser:** Andra opioidderivat (såsom metadon, analgetika och hostdämpande medel), vissa antidepressiva, sederande H1-receptorantagonister, barbiturater, anxiolytika utöver bensodiazepiner, neuroleptika, klonidin och relaterade substanser. Dessa kombinationer ökar den centrala dämpningen och kan påverka framförande av fordon och användning av maskiner.
- **Analgetika av opioidtyp:** Det kan dessutom vara svårt att ge adekvat smärtlindring när en fullständig opioidagonist administreras till patienter som tar buprenorfin. Det finns därför en risk att överdosera med en fullständig agonist, särskilt vid försök att hantera buprenorfinets delvis agonistiska effekter eller när plasmanivåerna av buprenorfin minskar. Patienter som behöver smärtstillande medel och samtidig behandling mot opioidberoende har mest nytta av multidisciplinära vårdteam med experter i så väl smärtstillande behandling som behandling av opioidberoende.
- **Naltrexon:** Detta är en opioidantagonist som kan blockera de farmakologiska effekterna av buprenorfin. Hos opioidberoende patienter som behandlas med buprenorfin kan naltrexon framkalla en plötslig utlösning av långvariga och intensiva opioida abstinensbesvär. Den terapeutiska effekten av buprenorfin hos patienter som behandlas med naltrexon kan hämmas av naltrexon.
- **CYP3A4-hämmare:** En interaktionsstudie med buprenorfin och ketokonazol (en potent hämmare av CYP3A4) resulterade i ökat C_{max} och AUC (ytan under kurvan) av buprenorfin (ungefär 50 % respektive 70 %) och till en mindre grad av norbuprenorfin. Buprenorfin metaboliseras av CYP3A4. Patienter som får buprenorfin ska övervakas noggrant och kan behöva dosreducering i kombination med potenta CYP3A4-hämmare (t.ex. proteashämmare som ritonavir, nelfinavir eller indinavir eller antimykotikum av azoltyp som ketokonazol eller itrakonazol, makrolidantibiotika).
- **CYP3A4-inducerare:** Samtidig användning av CYP3A4-inducerare med buprenorfin kan leda till markant lägre plasmakoncentrationer av buprenorfin, vilket potentiellt kan resultera i en ineffektiv behandling av opioidberoende med buprenorfin. Det rekommenderas att patienter som tar buprenorfin följs noggrant om inducerare (t.ex. fenobarbital, karbamazepin, fenytoin, rifampicin) administreras samtidigt. Buprenorfindosen eller CYP3A4-induceraren kan behöva justeras.
- **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 användning av monoaminoxidashämmare (MAOI) kan framkalla förstärkt effekt av opioider, baserat på erfarenhet av morfin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Hos människor finns det för närvarande inte tillräckliga data för att bedöma säkerheten för buprenorfin vid administrering under graviditet. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Buprenorfin bör 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 fördröjs i generellt från flera timmar till flera dagar efter födseln. På grund av den långa halveringstiden för buprenorfin bör övervakning av det nyfödda barnet under flera dagar efter födseln övervägas.

Amning

Buprenorfin och dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Det är okänt hur mycket som utsöndras i bröstmjolk. Det är inte känt om barnet påverkas. Amning ska därför avbrytas under behandling med Buprenorphine Orifarm.

Fertilitet

Djurstudier har visat på en minskning av fertilitet hos honor vid höga doser (systemisk exponering > 2,4 gånger den humana exponeringen vid den högsta rekommenderade dosen på 24 mg buprenorfin, baserat på AUC). Se avsnitt 5.3.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Buprenorfin har en mild till måttlig inverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner när det ges till opioidberoende patienter Buprenorphine Orifarm kan orsaka dåsigheit, yrsel eller onormala tankar speciellt då behandlingen inleds eller dosen justeras. Om det tas tillsammans med alkohol eller centralt dämpande substanser kan effekten sannolikt bli 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 allra vanligast rapporterade biverkningarna har varit relaterade till abstinens (t.ex. sömnlöshet, huvudvärk, illamående och hyperhidros) samt smärta.

Tabell över biverkningar

I tabell 1 presenteras en sammanställning av:

- De biverkningar som rapporterats i samband med pivotala kliniska studier. Biverkningsfrekvenserna har definierats på följande sätt: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$).
- De vanligaste biverkningarna som rapporterats efter marknadsintroduktion. Händelser som inträffat i minst 1% av de rapporter som sjukvårdspersonal rapporterat och som ansetts vara förväntade biverkningar har inkluderats i nedanstående tabell. Frekvens för sådana biverkningar som inte rapporterats i samband med

pivotala studier kan inte utvärderas och är därför angivna som "ingen känd frekvens" (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1: Biverkningar som observerats i pivotala kliniska studier och/eller i samband med uppföljning efter marknadsintroduktion; grupperade enligt organsystem			
Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Ingen känd frekvens
<i>Infektioner och infestationer</i>		Bronkit Infektion Influensa Faryngit Rinit	
<i>Blodet och lymfsystemet</i>		Lymfadenopati	
<i>Metabolism och nutrition</i>		Minskad aptit	
<i>Psykiska störningar</i>	Sömlöshet	Agitation Ångest Depression Fientligt beteende Nervositet Paranoia Avvikande tankegångar	Läkemedelsberoende

Tabell 1: Biverkningar som observerats i pivotala kliniska studier och/eller i samband med uppföljning efter marknadsintroduktion; grupperade enligt organsystem			
Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Ingen känd frekvens
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Huvudvärk	Yrsel Hypertoni Migrän Parestesier Somnolens Svimmelhet Tremor	
<i>Ögon</i>		Störningar i tårflödet Mydriasis	
<i>Hjärtat</i>		Palpitation	
<i>Blodkärl</i>		Vasodilatation	
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>		Hosta Dyspné Gäspningar	
<i>Magtarmkanalen</i>	Illamående	Buksmärtor Förstoppning Diarré Muntorrhet Dyspepsi Störningar i magtarmkanalen	

		Flatulens Tandsjukdom Kräkningar	
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	Hyperhidros	Hudutslag	
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>		Artralgi Ryggsmärtor Skelettsmärta Muskelkramp Myalgi Nacksmärta	
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>		Dysmenorré	
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	Abstinenssyndrom Smärta	Asteni Bröstsmärtor Frossa Sjukdomskänsla Perifera ödem Feber	Abstinenssyndrom hos nyfödda

Beskrivning av vissa särskilda biverkningar

Följande förteckning är en sammanfattning av övriga biverkningar som rapporterats efter marknadsintroduktion och som ansetts vara allvarliga eller betydande av annan orsak:

- 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.
- De allra vanligaste tecknen och symtomen på överkänslighet inkluderar hudutslag, urtikaria och klåda. Fall av bronkospasm, angioödem och anafylaktisk chock har också rapporterats (se avsnitt 4.3).
- Förhöjda transaminasvärden, hepatit, akut hepatit, cytolytisk hepatit, gulsot, hepatorenalt syndrom, hepatisk encefalopati och levernekros har förekommit (se avsnitt 4.4).
- Ett neonatalt abstinenssyndrom har rapporterats bland nyfödda, vars mödrar erhållit buprenorfin under graviditeten. Syndromet kan vara mildare och mer långvarigt än motsvarande syndrom från kortverkande μ -opioidagonister. Syndromets natur kan variera beroende på moderns missbruksproblem (se avsnitt 4.6).
- Hallucinationer, ortostatisk hypotension, urinretention och yrsel har rapporterats.

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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

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. Tecken på överdosering kan också vara somnolens, amblyopi, mios, hypotension, illamående, kräkningar och/eller talstörningar.

Hantering

Allmänna stödjande åtgärder ska vidtas inklusive noggrann övervakning av patientens respiratoriska och kardiella status. Symtomatisk behandling av andningsdepression och allmänna intensivvårdande åtgärder ska sättas in. Öppna luftvägar och andningshjälp eller ventilationskontroll måste säkerställas. Patienten ska flyttas till en miljö med fullständiga resurser för återupplivning.

Om patienten kräks måste åtgärder vidtas för att förhindra aspiration av kräkningen.

Användning av en opioidantagonist (dvs naloxon) rekommenderas trots den måttliga effekt den kan ha för att häva andningssymptomen orsakade av buprenorfin jämfört med dess effekt på opioider med fullständig agonistisk effekt.

Den långa verknings tiden för buprenorfin ska 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 utsöndras snabbare än buprenorfin ur kroppen, vilket kan orsaka återkomst av tidigare motade symptom på överdosering med buprenorfin.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid opioidberoende, ATC-kod: N07B C01.

Verkningsmekanism

Buprenorfin är en partiell opioidagonist/antagonist som binder till μ (my-) och κ (kappa-) receptorer i hjärnan. Dess verksamhet inom opioid underhållsbehandling tillskrivs den långsamma reversibla kopplingen till my-receptorerna, som under en förlängd period kan minimera drogbehovet hos missbrukande patienter.

Klinisk effekt och säkerhet

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption:

Vid peroralt intag genomgår buprenorfin förstapassagemetabolism med N-dealkylering och glukuronkonjugering i tunntarmen. Peroral användning av detta läkemedel 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 med en halveringstid för distribution på 2 till 5 timmar.

Metabolism

Buprenorfin metaboliseras genom 14-N-dealkylering till N-dealkylbuprenorfin (även kallat norbuprenorfin) via CYP3A4 och glukuronkonjugering av modersubstansen och den dealkylerade metaboliten.

Norbuprenorfin är en μ (my)-opioidagonist med svag egenaktivitet.

Eliminering

Elimineringen av buprenorfin är bi- eller triexponentiell, med en lång terminal elimineringsfas på 20-25 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 patientgrupper:

Äldre

Det finns inga farmakokinetiska data för äldre patienter.

Nedsatt njurfunktion

Eliminering via njurarna spelar en relativt liten roll (~30 %) i total clearance av buprenorfin. Det behövs ingen dosändring på grund av njurfunktionen, men försiktighet rekommenderas vid dosbestämning för patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Eliminering via levern spelar en relativt stor roll (~70 %) i total clearance av buprenorfin och buprenorfinets verkan kan förlängas hos patienter med nedsatt leverclearance. Låga startdoser av buprenorfin och försiktig titrering vid dosering kan krävas för patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Buprenorfin är kontraindicerat för patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxikologiska studier visade inte några särskilda risker för människa baserat på farmakologiska effekter av upprepad-dos-toxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet.

Buprenorfin var inte teratogent i djurstudier. Intramuskulära doser på 0,05 mg/kg/dag och högre orsakade fetal tillväxthämning hos råttor. Höga doser (1 mg/kg/dag och högre) resulterade i ökad perinatal mortalitet hos råttor. Postnatala beteendestörningar har också rapporterats.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Mannitol (E421)
Majsstärkelse
Vattenfri citronsyra
Natriumcitrat
Povidon
Magnesiumstearat
Askorbinsyra
Edetinsyra (EDTA)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PVDC/Aluminium blisterförpackning: 6,7,10,28,30 sublinguala resoribletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orifarm Generics A/S
Energivej 15
DK-5260 Odense S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

2 mg: 43164

8 mg: 43165

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2011-02-25

Datum för den senaste förnyelsen: 2015-11-26

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2021-12-07