PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Buprenorphine Sandoz 2 mg resoriblett, sublingual
Buprenorphine Sandoz 8 mg resoriblett, sublingual

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En resoriblett innehåller 2 mg buprenorfin (som hydroklorid).
Hjälpämne med känd effekt:
En 2 mg sublingual resoriblett innehåller 69,5 mg laktos (som monohydrat).

En resoriblett innehåller 8 mg buprenorfin (som hydroklorid).
Hjälpämne med känd effekt:
En 8 mg sublingual resoriblett innehåller 278,1 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Resoriblett, sublingual.

Vit till benvit oval resoriblett med brytskåra på båda sidorna (9,4 x 4,0 mm).
Vit till benvit oval resoriblett med brytskåra på båda sidorna (13,5 x 6,6 mm).

Resoribletterna på 2 mg och 8 mg kan delas i två lika stora delar.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

Buprenorphine Sandoz är avsedd för vuxna och ungdomar som är 15 år eller äldre och som samtyckt till behandling mot sitt missbruk.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandlingen måste ske under övervakning av läkare med erfarenhet av behandling av personer med opiatberoende/missbruk.

Resultatet av behandlingen är beroende av den föreskrivna dosen och de kombinerade medicinska, psykologiska, sociala och utbildningsåtgärderna i övervakningen av patienten.

Försiktighetsåtgärder före behandling
Innan behandling inleds, ska läkaren vara medveten om den partiella agonistprofilen gentemot opioidreceptorer hos buprenorfin som kan utlösa abstinenssyndrom hos opioidberoende patienter. Leverfunktionstester vid baseline och dokumentation av hepatitserologi rekommenderas innan behandling påbörjas.
Typen av opioidberoende (dvs. lång- eller kortverkande opioid), hur lång tid som gått sedan den senaste opioidanvändningen och graden av opioidberoende bör beaktas. För att undvika att utlösa

abstinenssyndrom bör induktion med buprenorfin göras när objektiva och tydliga tecken på abstinens föreligger (påvisade genom t.ex. poäng som indikerar mild till moderat abstinens på den validerade COWS-skalan (Clinical Opioid Withdrawal Scale)).

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

- *Till patienter beroende av heroin eller kortverkande opioider:* Den första dosen buprenorfin ska ges då objektiva tecken på abstinens uppträder, men inte tidigare än 6 timmar efter att patienten senast använt någon opioid.
- *Patienter som får metadon:* Innan behandling med buprenorfin inleds ska metadondosen reduceras till maximalt 30 mg/dag. Buprenorfin kan utlösa symtom på abstinens hos patienter som är metadonberoende. 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).

Dosjustering och underhåll
Dosen buprenorfin ska successivt ökas baserat på den kliniska effekten hos den individuella patienten.

Den genomsnittliga dagliga underhållsdosen är 8 mg. Majoriteten av patienterna behöver inte högre doser än 16 mg/dag, dock har effekt och säkerhet hos sublinguala buprenorfinresoribletter undersökts i kliniska prövningar i doser upp till 24 mg/dag.

Dosen titreras efter återkommande bedömningar av patientens kliniska och psykologiska status och bör inte överskrida den maximala dagliga engångsdosen på 24 mg buprenorfin.

Dosering mer sällan än dagligen
När tillfredsställande stabilisering har uppnåtts kan doseringsfrekvensen minskas till varannan dag med två gånger den individuellt titrerade dagliga dosen. Till exempel kan en patient som stabiliserats på en daglig dos på 8 mg ges 16 mg varannan dag, med doseringsuppehåll varannan dag. Hos vissa patienter kan doseringsfrekvensen minskas till 3 gånger i veckan (t.ex. måndag, onsdag och fredag) efter det att tillfredsställande stabilisering har uppnåtts. Dosen på måndagen och onsdagen ska vara två gånger den individuellt titrerade dagliga dosen, och dosen på fredagen ska vara tre gånger den individuellt titrerade dagliga dosen. De övriga dagarna ges ingen dos. Dosen som ges under en dag får dock aldrig överskrida 24 mg. Patienter som behöver en titrerad daglig dos på mer än 8 mg/dag kanske inte upplever att denna doseringsregim är tillräcklig.

Dosreduktion och avslutande av behandling
Efter att en tillfredsställande period med stabilisering har uppnåtts, kan dosen gradvis reduceras till en lägre underhållsdos. När det bedöms vara lämpligt kan behandlingen sättas ut hos vissa patienter.

Tillgången på resoribletter på 2 mg (som kan delas i 2 x 1 mg) samt 8 mg (som kan delas i 2 x 4 mg) tillåter nedtitrering av dosen. Patienter ska uppföljas efter avslutad buprenorfinbehandling på grund av risken för återfall.

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

Nedsatt leverfunktion
Patienter med virushepatit, som samtidigt behandlas med läkemedel och/eller har existerande leverdysfunktion löper större risk för leverskada. Patienterna ska övervakas med avseende på tecken och symtom på toxicitet eller överdosering orsakat av ökade nivåer av buprenorfin (se avsnitt 4.4). Buprenorfin ska användas med försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2). Buprenorfin är kontraindicerat till patienter med grav leverinsufficiens (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 är buprenorfin kontraindicerat för barn under 15 år (se avsnitt 4.3).

Administreringssätt
Buprenorphine Sandoz 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.

Behandlingsmål och utsättning
Innan behandling med Buprenorphine Sandoz 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 Sandoz 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.
- Barn och ungdomar under 15 års ålder
- Grav respiratorisk insufficiens
- Grav leverinsufficiens
- Akut alkoholism eller delirium tremens
- Amning (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Buprenorphine Sandoz rekommenderas enbart för behandling av opioidberoende.

Det rekommenderas också att behandlingen förskrivs av läkare som har erfarenhet av behandling av opioidberoende patienter.

Felaktig användning, missbruk och försök att missleda vårdpersonalen
Buprenorfin kan användas på fel sätt eller missbrukas på samma sätt som andra opioider, såväl lagliga som olagliga. Exempel på risker med felaktig användning eller missbruk är överdosering, spridning av blodburna eller lokala virusinfektioner, andningsdepression och leverskada. Felaktig användning av buprenorfin av någon annan än den person som läkemedlet är ordinerat till, ökar risken för nya läkemedelsberoende patienter med buprenorfin som primär missbrukardrog. En sådan situation kan uppstå om läkemedlet distribueras illegalt, antingen av den behandlade patienten eller genom att läkemedlet inte skyddats mot stöld.
Suboptimal behandling med buprenorfin kan öka risken för felaktig användning och därpå följande överdosering eller avhopp från behandlingen om patienten som är underdoserad med buprenorfin fortsätter att självmedicinera sina okontrollerade abstinenssymptom med opioider, alkohol eller annan sedativ hypnotika, som t.ex. bensodiazepiner.
För att minska risken för felaktig användning, missbruk och försök att missleda vårdpersonalen ska läkare vidta lämpliga försiktighetsåtgärder vid förskrivning och utlämning av buprenorfin, t.ex. undvika att förnya recept flera gånger tidigt under behandlingen och ha uppföljningsbesök för patienter med klinisk övervakning lämplig för patientens stabilitetsnivå.

Andningsdepression
Ett antal fall av död på grund av andningsdepression har rapporterats, i synnerhet vid användning av buprenorfin i kombination med bensodiazepiner (se nedan och avsnitt 4.5) eller när buprenorfin inte

använts enligt förskrivarens instruktioner. Dödsfall har också rapporterats vid samtidig användning av buprenorfin och andra andningsdepressiva medel, t.ex. alkohol, gabapentinoider (t.ex. pregabalin och gabapentin) (se avsnitt 4.5) eller andra opioider. Om buprenorfin ges till någon person som inte är opioidberoende och därmed inte uppnått tolerans mot effekterna av opioider, kan detta möjligen orsaka fatal andningsdepression.
Sublinguala buprenorfinresoribletter ska ges med försiktighet till patienter med andningssvikt (t.ex. kroniskt obstruktiv lungsjukdom, astma, cor pulmonale, sänkt andningsreserv, hypoxi, hyperkapni, existerande andningsdepression eller kyfoskolios).
Buprenorfin kan orsaka allvarlig, eventuellt fatal, andningsdepression hos barn och personer som inte är opioidberoende och av misstag får i sig eller avsiktligen tar läkemedlet. Skydda barn och personer som inte är opioidberoende mot exponering.

Nedsatt funktion av det centrala nervsystemet
Buprenorfin kan orsaka dåsighet speciellt om det används i kombination med alkohol eller andra ämnen som dämpar det centrala nervsystemets funktion (t.ex. bensodiazepiner, anxiolytika, sedativa läkemedel, gabapentinoider eller hypnotika) (se avsnitt 4.5 och 4.7).

Risker med samtidig användning av sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel
Samtidig användning av Buprenorphine Sandoz 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 Sandoz 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 vara uppmärksamma på dessa symtom (se avsnitt 4.5).

Serotonergt syndrom
Samtidig administrering av buprenorfin 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.

<u>Tolerans och opioidbrukssyndrom (missbruk och beroende)</u>
Tolerans, fysiskt och psykologiskt beroende samt opioidbrukssyndrom (”opioid use disorder”, OUD) kan utvecklas vid upprepad administrering av opioider som Buprenorphine Sandoz. Missbruk eller avsiktlig felanvändning av Buprenorphine Sandoz 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 Sandoz 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.

Beroende
Buprenorfin är en partiell agonist till μ-opioidreceptorn och ett långvarigt bruk orsakar opioidberoende.
Studier på djur och klinisk erfarenhet har visat att buprenorfin kan orsaka beroende, men i en lägre grad än fullständiga agonister.

Ett abrupt avbrytande av behandlingen rekommenderas inte, eftersom detta kan leda till abstinenssyndrom (eventuellt fördröjt).

Hepatit och störning i leverfunktionen
Fall av akut leverskada har rapporterats hos opioidberoende patienter både i samband med kliniska prövningar och i biverkningsrapporter efter marknadsintroduktion. Spektrat av avvikelser sträcker sig från övergående och asymtomatiska ökningar av transaminaserna till fall av cytolytisk hepatit, leversvikt, levernekros, hepatorenalt syndrom, hepatisk encefalopati och död. I flera av fallen har närvaron av redan existerande avvikelser i leverenzymerna, genetiskt betingad sjukdom, virusinfektioner med hepatit B eller C, alkoholmissbruk, anorexi, samtidig användning av andra potentiellt levertoxiska ämnen och pågående injektionsmissbruk av droger en orsakande eller bidragande roll för leveravvikelserna. Dessa bakomliggande faktorer måste beaktas innan Buprenorphine Sandoz ordineras och under pågående behandling. Då misstanke om leverpåverkan uppstår, krävs närmare biologisk och etiologisk utredning. Beroende på kliniska fynd kan läkemedlet avslutas försiktigt i syfte att undvika abstinenssymtom, vilka kunde leda till att patienten återgår till bruk av illegala droger. Om behandlingen fortsätter, ska leverfunktionen uppföljas noggrant.
Alla patienter ska regelbundet genomgå leverfunktionstester.

Påskyndade syndrom av opioidabstinens
Då en behandling med sublinguala buprenorfinresoribletter inleds är det viktigt att observera buprenorfins partiella agonistprofil. Sublingual administrering av buprenorfin kan framkalla abstinenssyndrom hos opioidberoende patienter om buprenorfin ges innan agonistpåverkan av den opioid patienten för närvarande använder eller missbrukar har gått över. För att undvika påskyndade syndrom av opioidabstinens ska en behandling med buprenorfin sättas in först då objektiva tecken och symtom på moderat abstinens framträder (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion
Effekterna av nedsatt leverfunktion på farmakokinetiken för buprenorfin har utvärderats i en studie efter godkännande för försäljning. 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 påskyndad opioidabstinens, toxicitet eller överdosering orsakat av ökade nivåer av buprenorfin. Sublinguala buprenorfinresoribletter ska användas med försiktighet till patienter med måttlig leverfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.3 och 5.2). Buprenorfin är kontraindicerat till patienter med grav leverinsufficiens (se avsnitt 4.3).

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 5.2).

QT-förlängning
Försiktighet ska iakttas när sublinguala buprenorfinresoribletter administreras samtidigt med andra läkemedel som förlänger QT-intervallet samt hos patienter med långt QT-syndrom i anamnesen eller andra riskfaktorer för QT-förlängning.

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

Allmänna varningar gällande bruk av opioider
Opioider kan orsaka ortostatisk hypotension hos polikliniska patienter.

Opioider kan förhöja det intrakraniella trycket, vilket kan orsaka krampanfall. Opioider ska därför ges med försiktighet till patienter med någon huvudskada, intrakraniella lesioner eller med tidigare krampanfall i anamnesen, samt under andra sådana omständigheter då det kraniella trycket kan vara förhöjt.

Opioider ska ges med försiktighet till patienter med hypotension, prostatahypertrofi eller uretralstenos.

Ett bruk av opioider kan framkalla mios, förändringar i medvetandegraden eller förändringar i smärtförnimmelserna, vilka annars kunde fungera som tecken på någon sjukdom. Detta kan försvåra utvärderingen av patientens tillstånd och försvåra ställande av diagnos eller observerande av kliniskt förlopp av annan samtidig sjukdom.

Opioider ska ges med försiktighet till patienter med myxödem, hypotyreos eller binjurebarksinsufficiens (exempelvis Addisons sjukdom).

Opioider har konstaterats öka trycket i gallvägarna och ska därför ges med försiktighet till patienter med funktionsstörningar i galltrakten.

Försiktighet ska iakttas vid bruk av opioider hos äldre eller försvagade patienter.

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.

Buprenorphine Sandoz innehåller laktos och natrium.
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 natrium (23 mg) per sublingual resoriblett, det vill säga det är väsentligen ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

<u>Kombinationer som inte rekommenderas</u>
- Alkoholhaltiga drycker eller läkemedel som innehåller alkohol, eftersom alkohol ökar den sedativa effekten hos buprenorfin (se avsnitt 4.7).

<u>Kombinationer som förutsätter särskild försiktighet</u>
- ***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). Denna kombination måste undvikas i fall där det finns risk för felaktig användning.
- ***Andra hämmare av centrala nervsystemet:*** Andra opioidderivat (t.ex. metadon, analgetika och antitussiva läkemedel); vissa depressionsmediciner, sedativa H_1-receptor, barbiturater, anxiolytika av annan typ än bensodiazepiner, neuroleptika, klonidin och liknande substanser. Dessa kombinationer ökar hämningen av centrala nervsystemet. Den sänkta vakenhetsgraden kan göra det farligt att köra bil och använda maskiner.
- ***Gabapentinoider:*** Samtidig användning av buprenorfin och gabapentinoider (gabapentin och pregabalin) kan resultera i andningsdepression, hypotoni, djup sedering, koma eller död. Denna kombination kan leda till dödsfall på grund av andningsdepression orsakad av påverkan på det centrala nervsystemet. Doserna måste därför övervakas noggrant, och denna kombination måste

undvikas i de fall där det finns en risk för felaktig användning. Patienterna ska uppmanas att använda gabapentinoider (t.ex. pregabalin och gabapentin) samtidigt med detta läkemedel endast enligt läkarens anvisningar (se avsnitt 4.4).

- ***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.
- ***Antikolinergika eller läkemedel med antikolinerg aktivitet:*** Samtidig användning 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.
- ***Naltrexo***n: Detta är en opioidantagonist som kan blockera buprenorfins farmakologiska effekter. Hos opioidberoende patienter som för närvarande får behandling med buprenorfin, kan naltrexon framkalla plötsligt förlängda och intensiva symtom på opioidabstinens. Hos patienter som för närvarande får behandling med naltrexon kan de avsedda behandlingseffekterna från buprenorfinadministreringen blockeras av naltrexon.
- ***CYP3A4-hämmare:*** En interaktionsstudie med buprenorfin och ketokonazol (kraftig CYP3A4-hämmare) ökade C_{max} och AUC för buprenorfin (ca 50 % respektive 70 %) och till en mindre grad för metaboliten norbuprenorfin. Patienter som får sublinguala buprenorfinresoribletter ska övervakas noggrant och kan behöva en dosreducering om buprenorfin kombineras med kraftiga CYP3A4-hämmare (t.ex. proteashämmare såsom ritonavir, nelfinavir eller indinavir eller svampmediciner av azoltyp såsom ketokonazol och itrakonazol), eller antibiotika av makrolidtyp.
- ***CYP3A4-induktorer:*** Samtidig användning av CYP3A4-induktorer och buprenorfin kan sänka halten av buprenorfin i plasma och därför möjligen resultera i en suboptimal buprenorfinbehandling av opioidberoendet. På grund av detta rekommenderas en noggrann övervakning av patienter som använder buprenorfinsamtidigt med enzyminduktorer (t.ex. fenobarbital, karbamazepin, fenytoin eller rifampicin). Det är möjligt att antingen dosen av buprenorfin eller av det CYP 3A4-inducerande läkemedlet behöver justeras.
- ***Monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare):*** Möjlig försämring av opioidernas effekter baserat på erfarenhet med morfin.
- ***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).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga adekvata data från användning av buprenorfin i gravida kvinnor.
Under pågåendegraviditet ska buprenorfin endast användas i fall där den förväntade nyttan av behandlingen överväger den eventuella risken för fostret.
Mot slutet av graviditeten kan användning av buprenorfin orsaka andningsdepression hos det nyfödda barnet även efter en kort period av buprenorfinbehandling. Långtidsbehandling med buprenorfin under de tre sista månaderna av graviditeten kan framkalla abstinenssyndrom hos det nyfödda barnet (t.ex. hypertoni, neonatal tremor, neonatal agitation, myoklonus eller kramper). Abstinenssyndromet är i allmänhet fördröjt och symtom observeras flera timmar till flera dagar efter födelsen.
Vid behandling i slutet av graviditeten ska flera dagars övervakning av den nyfödda övervägas p.g.a. den långa halveringstiden hos buprenorfin. Detta för att minska risken för andningsdepression eller abstinenssyndrom hos det nyfödda barnet.

Amning

Buprenorfin och dess metaboliter utsöndras i bröstmjölk. Hos råtta har man funnit att buprenorfin hämmar laktering. Därför är amning kontraindicerad och måste avbrytas under den tid som patienten behandlas med Buprenorphine Sandoz (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Det finns inga eller begränsade data om buprenorfins effekter på fertiliteten hos människa. Några effekter av buprenorfin på fertiliteten hos djur har inte setts (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Buprenorfin har måttlig effekt på förmågan att använda maskiner när det ges till opioidberoende patienter. Buprenorphine Sandoz kan orsaka dåsighet, yrsel eller försämrad tankeförmåga, speciellt då behandlingen inleds eller dosen justeras. Om det tas samtidigt med alkohol eller centralt dämpande substanser kan denna inverkan förstärkas ytterligare (se avsnitt 4.4 och 4.5). Patienter bör varnas för att handha potentiellt farligamaskiner ifall buprenorfin skulle inverka på deras förmåga att utföra sådana aktiviteter.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen
De vanligaste rapporterade biverkningarna var reaktioner i samband med abstinenssymtom (t.ex. sömnlöshet, huvudvärk, illamående och hyperhidros) och smärta.

Biverkningstabell
I tabell 1 presenteras en sammanställning av:

- de biverkningar som rapporterats i samband med pivotala kliniska studier. Biverkningsfrekvenserna nedan är indelade enligt följande konvention: mycket vanliga (≥ 1/10); vanliga (≥ 1/100, < 1/10); mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)
- de vanligaste biverkningarna som rapporterats efter godkännande för försäljning. 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”.

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

Organklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer		Bronkit, infektioner, influensa, faryngit, rinit		
Blodet och lymfsystemet		Lymfadenopati		
Immunsystemet				Anafylaktisk chock, angioödem
Metabolism och nutrition		Minskad aptit		
Psykiska störningar	Sömnlöshet	Agitation, ångest, depression, fientligt beteende, nervositet, paranoia, avvikande tankegångar	Hallucinationer	Läkemedelsberoende

Tabell 1: Biverkningar som observerats i pivotala kliniska studier och/eller i samband med uppföljning efter godkännande för försäljning; grupperade enligt organsystem				
Organklass	**Mycket vanliga**	**Vanliga**	**Mindre vanliga**	**Ingen känd frekvens**
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Yrsel, hypertoni, migrän, parestesi, somnolens, synkope, tremor		Vertigo
Ögon		Lakrimationsstörning, mydrias		
Hjärtsjukdom		Palpitationer		
Blodkärl		Vasodilatation, ortostatisk hypotension		
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum		Hosta, dyspné, gäspningar	Andningsförlamning	Bronkospasm
Magtarmkanalen	Illamående	Buksmärtor, förstoppning, diarré, muntorrhet, dyspepsi, störningar i magtarmkanalen, flatulens, tandbesvär, kräkningar		Karies
Lever och gallvägar			Levernekros, leverinflammation	
Hud och subkutan vävnad	Hyperhidros	Hudutslag		
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Ledvärk, ryggsmärtor, skelettsmärtor, muskelspasmer, myalgi, nacksmärtor		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		Dysmenorré		
Njurar och urinvägar				Urinretention
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Abstinenssyndrom, smärta	Asteni, bröstsmärta, frossa, sjukdomskänsla, perifert ödem, pyrexi		Abstinenssyndrom hos nyfödda

<u>Beskrivning av vissa särskilda biverkningar</u>
Följande förteckning är en sammanfattning av övriga biverkningar som rapporterats efter godkännande för försäljning och som ansetts vara allvarliga eller betydande av annan orsak:

- Vid intravenöst missbruk har lokala reaktioner, ibland septiska (abscesser, cellulit), och potentiellt allvarlig akut hepatit samt andra infektioner (som pneumoni, 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 har varit hudutslag, urtikaria och klåda. Fall av bronkospasm, angioödem och anafylaktisk chock har också rapporterats (se avsnitt 4.3).
- Förhöjda transaminasvärden, akut hepatit, cytolytisk hepatit, gulsot, hepatorenalt syndrom och hepatisk encefalopati har förekommit (se avsnitt 4.4).
- Abstinenssyndrom hos nyfödda har rapporterats bland nyfödda barn till kvinnor som använt buprenorfin under graviditeten. Syndromet kan vara lindrigare än det som ses i samband med bruk av fullständiga μ-opioidagonister och syndromstarten kan vara fördröjd. Abstinenssyndromets natur kan variera beroende på moderns missbrukshistoria (se avsnitt 4.6).

Läkemedelsberoende
Upprepad användning av Buprenorphine Sandoz 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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Symtom
Det symtom som främst kräver behandling vid överdosering är andningsdepression till följd av den dämpande effekten på det centrala nervsystemet. Detta eftersom andningsdepressionen kan leda till andningsstillestånd och död. Preliminära symtom på överdosering kan också vara somnolens, amblyopi, mios, hypotension, illamående, kräkningar och/eller talstörningar.

Behandling
Allmänna stödjande åtgärder ska vidtas, vilket inkluderar noggrann uppföljning av patientens kardiella och respiratoriska status. Symtomatisk behandling av andningsdepression ska sättas in i enlighet med normala intensivvårdsåtgärder. Öppna luftvägar och andningshjälp eller ventilationskontroll måste säkerställas. Patienten ska flyttas till en avdelning 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. Den långa verkningstiden för buprenorfin ska tas i betraktande vid bedömning av hur lång behandling patienten behöver för upphävning av inverkan av överdosering. Naloxon kan utsöndras snabbare än buprenorfin ur kroppen, vilket kan orsaka återkomst av tidigare motade symtom på överdosering med buprenorfin.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel med verkan på nervsystemet, medel vid opioidberoende

ATC-kod: N07BC01

Verkningsmekanism
Buprenorfin är en partiell opioidagonist/antagonist vid my- och kappa-receptorer i hjärnan. Dess funktion som opioid underhållsbehandling anses basera sig på den långsamma reversibla kopplingen till my-receptorerna som under en längre period minskar drogbehovet hos den opioidberoende personen.

Klinisk effekt och säkerhet
I kliniskt farmakologiska studier med opiatberoende personer hade buprenorfin en maximal effekt för många variabler, bl.a. positivt lynne, ”god effekt” och andningsdepression.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption
Vid peroralt intag genomgår buprenorfin en förstapassagemetabolism med N-dealkylering i tunntarm och lever. Peroral användning av detta läkemedel är därför olämpligt.

Maximala plasmakoncentrationsvärden uppnås 90 minuter efter sublingual administrering och dos-koncentrationsförhållandet är linjärt mellan 2 mg och 16 mg.

Distribution
Absorptionen av buprenorfin följs av en snabb distributionsfas med en halveringstid på 2–5 timmar.

Metabolism och eliminering
Buprenorfin metaboliseras oxidativt genom 14-N-dealkylering till N-dealkylbuprenorfin (även kallat norbuprenorfin) via cytokrom P450 CYP3A4 och genom glukuronsyrakonjugering av moder-substansen och den dealkylerade metaboliten. N-dealkylbuprenorfin är en my-agonist med svag egenaktivitet.

Elimineringen av buprenorfin är bi- eller tri-exponentiell med en lång terminal elimineringsfas på 20–25 timmar, delvis beroende på reabsorption av buprenorfin efter intestinal hydrolys av det konjugerade derivatet och delvis på de mycket lipofila egenskaperna hos molekylen.

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

Nedsatt leverfunktion
Effekten av nedsatt leverfunktion på farmakokinetiken för buprenorfin och naloxon har utvärderats i en studie efter marknadsintroduktion.

I tabell 2 sammanfattas resultaten från en klinisk studie där exponering för buprenorfin bestämdes efter administrering av buprenorfin/naloxon 2,0 mg/0,5 mg sublingual resoriblett till friska individer och till individer med varierande grad av nedsatt leverfunktion.

Tabell 2: Effekten av nedsatt leverfunktion på farmakokinetiska parametrar för buprenorfin efter administrering av buprenorfin/naloxon (förändring jämfört med friska individer)

PK-parameter	**Mild leverfunktions-nedsättning (Child-Pugh klass A) (n = 9)**	**Måttlig leverfunktions-nedsättning (Child-Pugh klass B) (n = 8)**	**Svår leverfunktions-nedsättning (Child-Pugh klass C) (n = 8)**
Buprenorfin			
C_{max}	1,2-faldig ökning	1,1-faldig ökning	1,7-faldig ökning
AUC_{last}	Likartad med kontrollgruppen	1,6-faldig ökning	2,8-faldig ökning

Generellt var ökningen av plasmaexponering för buprenorfin nästan 3-faldig hos patienter med svår leverfunktionsnedsättning.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den akuta toxiciteten för buprenorfin bestämdes efter oral och parenteral administrering till mus och råtta. Medianen för den letala dosen (LD_{50}) för mus vid intravenös administrering var 26 mg/kg, vid intraperitoneal administrering 94 mg/kg och vid oral administrering 261 mg/kg. LD_{50}-värdena för råtta vid intravenös administrering var 35 mg/kg, vid intraperitoneal administrering 243 mg/kg och vid oral administrering 600 mg/kg.

Då beaglehundar fick buprenorfin kontinuerligt subkutant i en månads tid, rhesusapor oralt i en månads tid och babianer intramuskulärt i sex månaders tid, uppvisade föreningen anmärkningsvärt låg vävnadstoxicitet och biokemisk toxicitet.

På basis av teratologistudier hos råtta och kanin drog man den slutsatsen att buprenorfin varken är embryotoxiskt eller teratogent och att buprenorfin saknar påtaglig inverkan på djurens avvänjning från amning. Hos råtta sågs inga generella biverkningar på fertiliteten eller förökningsfunktionen, men vissa svårigheter framkom vid förlossning hos mödrar som fick den högsta dosen (5 mg/kg/dag) och neonataldödligheten var hög.

Hos hundar som fått buprenorfin 75 mg/kg/dag oralt i 52 veckor förekom minimal eller medelsvår gallvägshyperplasi med peribiliär fibros.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vattenfri citronsyra
Laktosmonohydrat
Mannitol
Natriumcitrat
Natriumstearylfumarat
Preglatiniserad majsstärkelse

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

18 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PVDC-aluminiumblisterförpackningar.

Förpackningsstorlekar: 7, 10, 20, 24, 28, 30, 48 eller 50 resoribletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion samt övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Köpenhamn S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

2 mg: 43499
8 mg: 43500

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2011-10-21
Datum för den senaste förnyelsen: 2015-04-22

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-03-24