

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Buprenorphine Sandoz 5 mikrogram/timme depotplåster
Buprenorphine Sandoz 10 mikrogram/timme depotplåster
Buprenorphine Sandoz 15 mikrogram/timme depotplåster
Buprenorphine Sandoz 20 mikrogram/timme depotplåster

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Buprenorphine Sandoz 5 mikrogram/timme depotplåster:

Varje depotplåster om 6,25 cm² innehåller 5 mg buprenorfin och avger 5 mikrogram buprenorfin per timme.

Buprenorphine Sandoz 10 mikrogram/timme depotplåster:

Varje depotplåster om 12,5 cm² innehåller 10 mg buprenorfin och avger 10 mikrogram buprenorfin per timme.

Buprenorphine Sandoz 15 mikrogram/timme depotplåster:

Varje depotplåster om 18,75 cm² innehåller 15 mg buprenorfin och avger 15 mikrogram buprenorfin per timme.

Buprenorphine Sandoz 20 mikrogram/timme depotplåster:

Varje depotplåster om 25 cm² innehåller 20 mg buprenorfin och avger 20 mikrogram buprenorfin per timme.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Depotplåster.

Produkten består av ett läkemedelsinnehållande depotplåster integrerad med en överdimensionerad blekt gul-brun täcklapp utan någon aktiv substans. Depotplåstret är rektangulärt med rundade hörn.

Depotplåstret är märkt med:

”Buprenorphinum 5 µg/h”

”Buprenorphinum 10 µg/h”

”Buprenorphinum 15 µg/h”

”Buprenorphinum 20 µg/h”

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av icke maligna smärtor av måttlig intensitet när en opioid krävs för att uppnå tillräcklig smärtlindring.

Buprenorphine Sandoz är inte lämpligt för behandling av akuta smärttillstånd.

Buprenorphine Sandoz är avsett för vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Buprenorphine Sandoz ska administreras var 7:e dag.

Patienter från 18 år och uppåt

Den lägsta Buprenorphine Sandoz-dosen (Buprenorphine Sandoz 5 mikrogram/timme depotplåster) ska användas som initial dos. Hänsyn bör tas till patientens tidigare användning av opioider (se avsnitt 4.5), samt patientens aktuella allmäntillstånd och medicinska status.

Buprenorphine Sandoz ska inte användas vid högre doser än de rekommenderade.

Titring

Under inledande behandling med Buprenorphine Sandoz kan kortverkande kompletterande smärtstillande läkemedel behövas (se avsnitt 4.5) tills smärtstillande effekt av Buprenorphine Sandoz har uppnåtts.

Buprenorphine Sandoz-dosen kan titreras upp efter tre dagar, när maximal effekt av given dos uppnåtts. Efterföljande dosökningar kan därefter titreras utifrån behov av kompletterande smärtlindring och patientens respons på depotplåstrets analgetiska effekt.

För att öka dosen ska det aktuella depotplåstret bytas ut mot ett större depotplåster, eller också kan en kombination av plåster användas på olika ställen för att uppnå den önskade dosen. Det rekommenderas att inte mer än två plåster appliceras samtidigt, med en maximal dos på 40 mikrogram /timme. Patienten ska observeras noggrant och regelbundet för att bedöma den optimala dosen och behandlingstiden.

Övergång från opioider

Buprenorfin depotplåster kan användas som alternativ till behandling med andra opioider. Sådana patienter ska starta med den lägsta tillgängliga dosen (Buprenorphine Sandoz 5 mikrogram/timme depotplåster) och vid behov fortsätta ta kortverkande smärtstillande läkemedel (se avsnitt 4.5) under titringen.

Behandlingstid

Buprenorphine Sandoz bör under inga omständigheter administreras längre än vad som är absolut nödvändigt. Om långvarig smärtbehandling med Buprenorphine Sandoz är nödvändig mot bakgrund av sjukdomens art och svårighetsgrad bör noggrann och regelbunden övervakning ske (om det behövs med avbrott i behandlingen) för att fastställa om ytterligare behandling krävs och i så fall i vilken omfattning.

Avslutning av behandlingen

Den smärtstillande effekten varar en tid efter att plåstret har tagits bort, medan koncentrationen av buprenorfin i serum gradvis minskar. Detta bör man ta hänsyn till om man planerar att behandlingen med Buprenorphine Sandoz ska följas av behandling med någon annan opioid. Som en huvudregel bör inte efterföljande opioid ges inom 24 timmar efter att plåstret tagits bort. För närvarande finns det endast begränsad information tillgänglig om startdosen för andra opioider som administreras efter att behandlingen med plåstret har avslutats (se avsnitt 4.5).

Särskilda patientgrupper

Äldre

Det är inte nödvändigt att justera dosen för äldre patienter.

Nedsatt njurfunktion

Ingen särskild dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Buprenorfin metaboliseras i levern. Effektens intensitet och duration kan påverkas hos patienter med nedsatt leverfunktion. Därför bör patienter med leverinsufficiens övervakas noggrant under behandling med Buprenorphine Sandoz.

Patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion kan ackumulera buprenorfin under behandling med Buprenorphine Sandoz. Man bör då överväga alternativ behandling, och Buprenorphine Sandoz ska användas med försiktighet, om över huvud taget, på sådana patienter.

Eftersom CYP3A4-hämmare kan öka koncentrationen av buprenorfin (se avsnitt 4.5), bör patienter som redan behandlas med CYP3A4-hämmare få sin dos av buprenorfin depotplåster försiktigt titrerad eftersom en reducerad dos kan vara tillräcklig för dessa patienter.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för buprenorfin depotplåster till barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Transdermal användning.

Depotplåster för att bäras i 7 dagar. Plåstret får inte delas eller klippas i bitar.

Applicering av plåstret:

Buprenorphine Sandoz ska placeras på icke-irriterad, intakt hud på utsidan av överarmen, övre delen av bröstkorgen, övre delen av ryggen eller på sidan av bröstkorgen men inte på hud med stora ärr. Buprenorphine Sandoz ska placeras på en relativt hårfri eller nästan helt hårfri hudyta. Om en sådan plats inte finns bör huden på platsen klippas med sax, inte rakas.

Om applikationsplatsen måste rengöras ska detta endast göras med rent vatten. Tvål, alkohol, olja, lotioner och slipande produkter får ej användas. Huden måste vara torr innan plåstret appliceras. Plåstret ska appliceras omedelbart efter uttagning från den förslutna påsen. När skyddslagret tagits bort ska plåstret tryckas bestämt på plats med handflatan i cirka 30 sekunder. Se till att kontakten är fullständig, särskilt runt kanterna. Om plåstrets kanter börjar släppa kan de tejpas fast med lämplig hudtejp, för att säkerställa att plåstret sitter kvar i 7 dagar.

Att bada, duscha eller simma ska inte påverka plåstret. Om plåstret lossnar ska ett nytt sättas på och bäras i 7 dagar.

Ett nytt plåster bör inte användas på samma hudparti under de följande 3-4 veckorna (se avsnitt 5.2).

Patienter som bär plåstret bör uppmanas att undvika att exponera applikationsområdet för externa värmekällor (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Opioidberoende patienter och för behandling av narkotikaabstinens
- Tillstånd med potentiell eller pågående kraftigt försämrad funktion hos andningscentrum och andningsfunktion
- Patienter som behandlas eller har behandlats med MAO-hämmare under de senaste två veckorna (se avsnitt 4.5)
- Patienter som lider av myasthenia gravis
- Patienter som lider av delirium tremens.

4.4 Varningar och försiktighet

Buprenorfin depotplåster bör användas med särskild försiktighet hos patienter med akut alkoholförgiftning, skallskada, chock, nedsatt medvetandegrad av okänd orsak, intrakraniella lesioner eller ökat intrakraniellt tryck samt hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Buprenorfin kan sänka kramptröskeln hos patienter med anamnes på krampanfall.

Signifikant andningsdepression har associerats med buprenorfin, särskilt vid intravenös administrering. Ett antal dödsfall på grund av överdos har inträffat när missbrukare använt buprenorfin intravenöst, oftast tillsammans med benzodiazepiner.

Ytterligare dödsfall på grund av överdos har rapporterats då etanol och benzodiazepiner har använts i kombination med buprenorfin (se avsnitt 4.5).

Risker med samtidig användning av sedativa läkemedel såsom benzodiazepiner eller liknande läkemedel

Samtidig användning av Buprenorphine Sandoz och sedativa läkemedel såsom benzodiazepiner eller liknande läkemedel kan leda till sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker förbehålls samtidig förskrivning med 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 med avseende på tecken och symtom på andningsdepression och sedering. I detta avseende är det starkt rekommenderat att informera patienten och dess omgivning om att vara uppmärksamma på dessa symtom (se avsnitt 4.5).

Serotonergt syndrom

Samtidig administrering av buprenorfin och andra serotonerga läkemedel såsom 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.

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.

Buprenorfin depotplåster rekommenderas ej för smärtlindring omedelbart postoperativt eller i andra situationer som kännetecknas av ett smalt terapeutiskt fönster eller snabbt varierande behov av smärtlindring.

Kontrollerade studier på människor och djur tyder på att buprenorfin är mindre beroendeframkallande än rena agonistanalgetika. Hos människor har endast begränsade euforiska effekter observerats med buprenorfin. Detta kan leda till ett visst missbruk av läkemedlet och man bör därför vara försiktig vid ordination till patienter som är kända för att, eller misstänks, ha missbrukat läkemedel eller alkohol eller har en allvarlig psykisk sjukdom.

Kronisk användning av buprenorfin kan leda till utveckling av fysiskt beroende. Om utsättningssymtom (abstinenssyndrom) inträffar är de i allmänhet lindriga, börjar efter två dagar och kan pågå i upp till två veckor. Abstinenssymtomen innefattar oro, ångest, nervositet, sömnlöshet, hyperkinesi, tremor och gastrointestinala störningar.

Buprenorfin depotplåster ska inte användas vid högre doser än de rekommenderade.

Patienter med feber eller som utsätts för extern värme

Patienter som bär plåstret bör uppmanas att undvika att exponera applikationsområdet för externa värmekällor, exempelvis värmedynor, elektriska värmefiltar, värmelampor, bastu, heta bad, uppvärmda vattensängar och dylikt, eftersom detta kan leda till att absorptionen av buprenorfin ökar. Vid behandling av patienter med feber bör man vara medveten om att feber också kan öka absorptionen, vilket kan leda till ökade plasmakoncentrationer av buprenorfin och därmed ökad risk för biverkningar.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Buprenorfin depotplåster får inte användas samtidigt med MAO-hämmare eller av patienter som fått MAO-hämmare under de senaste två veckorna (se avsnitt 4.3).

Effekter av andra aktiva substanser på farmakokinetiken för buprenorfin

Buprenorfin metaboliseras främst genom glukuronidering och i mindre utsträckning (omkring 30 %) via CYP3A4. Samtidig behandling med CYP3A4-hämmare kan leda till förhöjda plasmakoncentrationer med en förstärkt buprenorfinverkan.

Studier med CYP3A4-hämmaren ketokonazol gav inga kliniskt relevanta öknings av högsta plasmakoncentration (C_{max}) eller total (AUC) buprenorfinexponering.

Interaktionen mellan buprenorfin och CYP3A4-enzyminducerare har inte studerats. Samtidig administrering av buprenorfin depotplåster och enzyminducerare (t.ex. fenobarbital, karbamazepin, fenytoin och rifampicin) kan leda till ökat clearance, vilket skulle kunna leda till en minskad effekt.

Minskning av blodflödet i levern, vilket kan orsakas av vissa bedövningsmedel (t.ex. halotan) och andra läkemedel kan leda till minskad hepatisk utsöndring av buprenorfin.

Farmakodynamiska interaktioner

Buprenorfin depotplåster ska användas med försiktighet tillsammans med:

- Sedativa läkemedel såsom benzodiazepiner eller liknande läkemedel:
Samtidig användning av opioider med sedativa läkemedel såsom benzodiazepiner eller liknande läkemedel ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och död på grund av additiva CNS-depressiva effekter. Begränsa dosering och duration av samtidig användning (se avsnitt 4.4).
- Andra centralnervöst hämmande substanser: andra opioidderivat (analgetika och hostdämpande medel innehållande t.ex. morfin, dextropropoxifen, kodein, dextrometorfan eller noskapin). Vissa antidepressiva, sederande H1-receptorantagonister, alkohol, anxiolytika, neuroleptika, klonidin och relaterade substanser. Dessa kombinationer ökar den centralnervösa hämningen.
- Serotonerga läkemedel såsom 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).

Vid typiska analgetiska doser fungerar buprenorfin som en ren μ -receptoragonist. I kliniska studier av buprenorfin depotplåster, där patienter som fick rena μ -agonistopioider (upp till 90 mg morfin oralt eller morfinekvalenter oralt per dag) överfördes till buprenorfin depotplåster, förekom inga rapporter om abstinenssyndrom eller opioidabstinens under övergången från den ursprungliga opioiden till buprenorfin depotplåster (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Uppgifter saknas från behandling av gravida kvinnor med buprenorfin depotplåster. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människor är okänd.

Mot slutet av graviditeten kan höga doser av buprenorfin, även efter en kort behandlingsperiod, orsaka andningsdepression hos nyfödda. Långvarig användning av buprenorfin under graviditeten kan orsaka neonatalt abstinenssyndrom. Därför bör Buprenorphine Sandoz inte användas under graviditet eller av kvinnor i fertil ålder som ej använder adekvat preventivmedel.

Amning

Buprenorfin utsöndras i bröstmjolk. Studier av råttor har visat att buprenorfin kan hämma mjölkutsöndringen. Tillgängliga farmakodynamiska / toxikologiska djurdata har visat utsöndring av buprenorfin i bröstmjolk (se avsnitt 5.3). Därför bör användning av Buprenorphine Sandoz under amning undvikas.

Fertilitet

Inga humandata om effekten av buprenorfin på fertilitet finns tillgängliga. I en fertilitet och tidig embryonal utvecklingsstudie sågs inga effekter på reproduktionsparametrar observerades hos han- eller honråttor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Buprenorphine Sandoz har en stor inverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Även då det används enligt anvisningarna kan buprenorfin depotplåster påverka patientens reaktioner i en sådan utsträckning att trafiksäkerheten och förmågan att handha maskiner kan försämrats. Detta gäller särskilt i början av behandlingen och i samband med andra centralt verkande medel, såsom alkohol, lugnande medel, sedativa och hypnotika. Läkaren bör ge en individuell rekommendation. En allmän restriktion är inte nödvändig i de fall då en stabil dos används.

Patienter som påverkas, och upplever biverkningar (t.ex. yrsel, dåsighet och dimsyn) under behandlingens insättande eller titrering till en högre dos, bör inte framföra fordon eller använda maskiner. Detta gäller också i åtminstone 24 timmar efter plåstret har tagits bort.

4.8 Biverkningar

Allvarliga negativa effekter som kan associeras med behandling med buprenorfin depotplåster i klinisk användning påminner om de reaktioner som observerats för andra opioidanalgetika, bland annat nedsatt respiration (särskilt vid samtidigt användning av andra CNS-hämmande medel) och hypotoni (se avsnitt 4.4).

Följande biverkningar har uppträtt:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Klassificering av organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens

Klassificering av organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Immunsystemet			överkänslighet	anafylaktiska reaktioner		anafylaktoida reaktioner
Metabolism och nutrition		anorexi		dehydrering		
Psykiska störningar		förvirring, depression, sömnlöshet, nervositet, ångest	affektlabilitet, sömnstörningar, rastlöshet, agitation, euforiskt stämningsläge, hallucinationer, minskad libido, mardrömmar, aggression	psykotisk störning	beroende, humörsvängningar	depersonalisering
Centrala och perifera nervsystemet	huvudvärk, yrsel, sömnlighet	tremor	sedering, smakförvrängning, dysartri, hypoestesi minnesnedsättning, migrän, synkope, onormal koordination, nedsatt koncentration förmåga, parestesi	balansrubbningar, talstörningar	ofrivilliga muskelsammandragningar	krampanfall
Ögon			ögontorrhet, dimsyn	synrubbning, ögonlocksödem, mios		
Öron och balansorgan			tinnitus, vertigo		öronsmärta	
Hjärtat			palpitationer, takykardi	angina pectoris		
Blodkärl			hypotoni,	vasodilatati		

Klassificering av organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
			cirkulations-kollaps, hypertoni, rodning	on, ortostatisk hypotoni		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		andnöd	hosta, pipande andning, hicka	andningsdepression, andningssvikt, förvärrad astma, hyperventilering, rinit		
Magtarmkanalen	förstoppning, illamående, kräkningar	buksmärta, diarré, dyspepsi, muntorrhet	flatulens	dysfagi, ileus		divertikulit
Lever och gallvägar						gallkolik
Hud och subkutan vävnad	klåda, erytem	utslag, svettningar, exantem	torr hud, urtikaria, kontaktdermatit	ansiktsödem	pustler, blåsor	kontaktdermatit, missfärgning av applikationsställe
Muskuloskeletala systemet och bindväv		muskelsvaghet	myalgi, muskelspasmer			
Njurar och urinvägar			urininkontinens, urinretention, fördröjd urinering			
Reproduktionsorgan och bröstkörtel				erektildysfunktion, sexuell dysfunktion		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället	reaktion på applikationsplatsen inklusive erytem, ödem,	trötthet, asteni, periferit ödem	uttröttnings, pyrexia, stelhet, ödem, abstinenssymptom,	influenzaliknande sjukdom		neonatal abstinenssyndrom

Klassificering av organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
	klåda, utslag		utslag på applikationsplatsen*, bröstsmärta			
Undersökningar			ökning av alaninaminotransferas, viktminskning			
Skador och förgiftningar och behandlingss-komplikationer			olycksfall (fallskador)			

* I vissa fall kan fördröjda lokala allergiska reaktioner uppträda med tydliga tecken på inflammation. I sådana fall ska behandlingen med Buprenorphine Sandoz avslutas.

Buprenorfin uppvisar en låg risk för fysiskt beroende. Efter avslutad behandling med buprenorfin depotplåster är det mindre sannolikt att abstinenssymtom uppträder. Detta kan bero på den mycket långsamma dissociationen av buprenorfin från opioidreceptorerna och den gradvisa minskningen av plasmakoncentrationerna av buprenorfin (normalt över en period på 30 timmar efter att det sista plåstret har tagits bort). Efter långvarig användning av buprenorfin depotplåster kan abstinenssymtom som liknar dem som uppträder vid opioidabstinens dock inte uteslutas helt. Abstinenssymtomen innefattar oro, ångest, nervositet, sömnlöshet, hyperkinesi, tremor och gastrointestinala störningar.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket
 Box 26
 751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom

Symtom liknande dem för andra centralt verkande analgetika kan förväntas. Dessa omfattar andningsdepression, sederig, dåsighet, illamående, kräkningar, kardiovaskulär kollaps och uttalad mios.

Behandling

Ta bort eventuella plåster från patientens hud. Upprätta och upprätthåll öppna luftvägar, understöd eller kontrollera respirationen vid behov och upprätthåll adekvat kroppstemperatur och vätskebalans. Syre, intravenösa vätskor, vasopressorer och andra stödjande åtgärder bör användas vid behov.

En specifik opioidantagonist, såsom naloxon, kan upphäva effekterna av buprenorfin. Dock kan naloxon vara mindre effektivt för att motverka effekten av buprenorfin än andra μ -opioid agonister. Börja med de vanliga doserna vid behandling med kontinuerlig intravenös naloxon men höga doser kan vara nödvändigt.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Analgetika, opioider
ATC-kod: N02AE01

Verkningsmekanism

Buprenorfin är en partiell opioidagonist som verkar på μ -opioidreceptorn. Den har också antagonistisk aktivitet på κ -opioidreceptorn.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten har visats i sju pivotala fas-3 studier som pågick i upp till 12 veckor med patienter med icke-malign smärta av olika etiologi. Patienter med måttlig och svår artros och ryggsmärtor ingick i studierna. B visade en kliniskt signifikant minskning av smärtan (cirka 3 poäng på BS-11-skalan) och signifikant bättre smärtkontroll jämfört med placebo.

En långtids öppen uppföljningsstudie (n=384) har också genomförts med patienter med icke-malign smärta. Med kontinuerlig dosering kunde smärtan kontrolleras i 6 månader hos 63 % av patienterna, i 12 månader hos 39 % av patienterna, i 18 månader hos 13 % av patienterna och i 21 månader hos 6 %. Cirka 17 % stabiliserades med en dos på 5 mikrogram/timme, 35 % med en dos på 10 mikrogram/timme och 48 % med en dos på 20 mikrogram/timme.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Varje depotplåster ger en stabil tillförsel av buprenorfin i upp till sju dagar. Steady state uppnås under den första applikationen. Efter borttagande av Buprenorphine Sandoz minskar buprenorfinkoncentrationen med cirka 50 % på 12 timmar (mellan 10 och 24 timmar).

Absorption

Efter applikation av Buprenorphine Sandoz diffunderar buprenorfin från depotplåstret genom huden. I kliniska farmakologiska studier uppgick mediantiden för att buprenorfin depotplåster 10 mikrogram/timme skulle tillföra detekterbara buprenorfinkoncentrationer (25 pikogram/ml) till cirka 17 timmar. Analys av residualbuprenorfin i plåstren efter 7 dagars användning visar att ungefär 15 % av det ursprungliga innehållet har tillförts. En studie av biotillgängligheten, jämfört med intravenös administrering, bekräftar att denna mängd har absorberats systemiskt. Buprenorfinkoncentrationerna förblir relativt konstanta under den 7 dagar långa användning av plåstren.

Applikationsplats:

En studie av friska försökspersoner visade att den farmakokinetiska profilen för buprenorfin som tillfördes via buprenorfin depotplåster är likartad vid applicering på utsidan av överarmen, övre delen av bröstkorgen, övre delen av ryggen eller på sidan av bröstkorgen (mellersta axillarlinjen, 5:e interkostala mellanrummet). Absorptionen varierar till viss del beroende på applikationsområdet och exponeringen är som mest omkring 26 % högre då plåstret appliceras på den övre delen av ryggen jämfört med på sidan av bröstkorgen.

I en studie av friska försökspersoner som fick buprenorfin depotplåster upprepade gånger på samma plats observerades en nästan fördubblad exponering med en 14 dagar lång viloperiod. Av detta skäl rekommenderas en rotation av applikationsplatserna, och att ett nytt plåster inte placeras på samma ställe på huden på 3-4 veckor.

I en studie av friska försökspersoner orsakade applicering av värmedyna direkt på depotplåster en övergående ökning av blodkoncentrationen av buprenorfin på 26-55 %. Koncentrationerna återgick till det normala inom 5 timmar efter det att värmekällan hade avlägsnats. Av detta skäl rekommenderas ej att direkta värmekällor, såsom varmvattenflaskor, värmedynor eller elektriska filtar, appliceras direkt på plåstret (se avsnitt 4.4). En värmedyna som placerades på depotplåster-platsen omedelbart efter borttagning av plåstret ändrade inte absorptionen från depån i huden.

Distribution

Det föreligger bevis för enterohepatisk recirkulation.

Studier på icke-dråktiga och dråktiga råttor har visat att buprenorfin passerar över blod-hjärnbarriären och placentabarriären. Koncentrationerna i hjärnan (som endast innehöll oförändrat buprenorfin) efter parenteral administrering var 2-3 gånger högre än efter oral administrering. Efter intramuskulär eller oral administrering ackumuleras till synes buprenorfin i magtarmkanalens lumen hos fostret – förmodligen på grund av gallvägsutsöndring, eftersom den enterohepatiska cirkulationen inte är fullt utvecklad.

Buprenorfin är till omkring 96 % bundet till plasmaproteiner.

Studier av intravenöst buprenorfin har uppvisat en stor distributionsvolym, vilket tyder på omfattande distribution av buprenorfin. I en studie av intravenöst buprenorfin hos friska försökspersoner var distributionsvolymen vid steady state 430 l, vilket återspeglar den stora distributionsvolymen och lipofiliteten för den aktiva substansen. Efter intravenös administrering utsöndras buprenorfin och dess metaboliter i gallan, och distribueras inom flera minuter till cerebrospinalvätskan.

Buprenorfin-koncentrationerna i cerebrospinalvätskan tycks vara cirka 15-25 % av de samtidiga plasmakoncentrationerna.

Biotransformering och eliminering

Buprenorfinmetabolismen i huden efter applikation av buprenorfin depotplåster är försumbar. Efter transdermal applicering elimineras buprenorfin via hepatisk metabolism med efterföljande biliär och renal eliminering av lösliga metaboliter. Den hepatiska metabolismen, via CYP3A4 och UGT1A1/1A3 enzymerna, leder till två huvudmetaboliter, norbuprenorfin respektive buprenorfin 3-O-glukuronid. Norbuprenorfin glukuronideras före eliminering. Buprenorfin elimineras även via faeces. I en studie på postoperativa patienter visade sig den totala elimineringen av buprenorfin vara cirka 55 l/h.

Norbuprenorfin är den enda kända aktiva metaboliten av buprenorfin.

Effekter av buprenorfin på farmakokinetiken för andra aktiva substanser:

Baserat på *in vitro*-studier i humana mikrosomer och hepatocyter, har buprenorfin inte någon potential för att hämma metabolism som katalyseras av CYP450-enzymerna CYP1A2, CYP2A6 och CYP3A4 vid de koncentrationer som uppnås vid användning av Buprenorphine Sandoz 20 mikrogram/timme depotplåster. Effekten på metabolism som katalyseras av CYP2C8, CYP2C9 och CYP2C19 har inte studerats.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Reproduktions och utvecklingstoxicitet

Ingen effekt på fertilitet eller generell reproduktionsförmåga kunde observeras hos råttor behandlade med buprenorfin. I toxikologiska studier på fosterutveckling hos råttor och kaniner som använde buprenorfin kunde man inte observera någon fostertoxicitet. I en toxikologisk studie på råttor med

buprenorfin före och efter födsel hade ungarna en dödlighet, minskad kroppsvikt och samtidigt hade mamman en mindre matkonsumtion och kliniska tecken.

Genotoxicitet

En standarduppsättning genotoxicitetstester indikerade att buprenorfin inte är genotoxiskt.

Karcinogenicitet

Långtidsstudier på råttor och möss visade ingen karcinogen potential som är relevant för människor.

Systemisk toxicitet och hudtoxicitet

I toxicitetsstudier med en dos och upprepad dosering på råtta, kanin, marsvin, hund och minigris, orsakade buprenorfin depotplåster minimala eller inga oönskade systemiska händelser, medan hudirritation observerades hos alla undersökta arter.

Tillgängliga toxikologiska uppgifter tyder inte på någon sensibiliserande potential för tillsatserna i depotplåstren.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Skyddsskikt (tas bort innan plåstret appliceras):

Silikoniserad poly(etentereftalat)-film

Häftskikt (innehållande buprenorfin):

Levulinsyra

Oleyloleat

Povidon K90

Akrylsyra-butylakrylat-2-(etylhexyl) akrylat-vinylacetat sampolymer (5:15:75:5).

Separerande film (mellan häftskikten med och utan buprenorfin):

poly(etentereftalat)-film

Häftskikt (utan buprenorfin):

Akrylatlim

Baksidesskikt (med printad text):

Polyuretan-film

Trycksvärta

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Varje plåster är individuellt förpackat i en barnskyddande påse, som består av PET/Alu/PE.

Kartonger innehållande 1, 2, 3, 4, 5, 8, 10, 12 eller 20 depotplåster.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Det använda depotplåstret ska vikas ihop med den klibbiga sidan inåt. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

5 mg: 50657
10 mg: 50658
15 mg: 50659
20 mg: 50660

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2016-02-04
Datum för den senaste förnyelsen: 2021-01-12

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2021-07-16