

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Buprenorphine Teva 5 mikrogram/timme depotplåster
Buprenorphine Teva 10 mikrogram/timme depotplåster
Buprenorphine Teva 20 mikrogram/timme depotplåster

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Buprenorphine Teva 5 mikrogram/timme depotplåster

Varje depotplåster innehåller 5 mg buprenorfin på en yta av 6,25 cm² som frisätter nominellt 5 mikrogram buprenorfin per timme under en period av 7 dagar.

Buprenorphine Teva 10 mikrogram/timme depotplåster

Varje depotplåster innehåller 10 mg buprenorfin på en yta av 12,5 cm² som frisätter nominellt 10 mikrogram buprenorfin per timme under en period av 7 dagar.

Buprenorphine Teva 20 mikrogram/timme depotplåster

Varje depotplåster innehåller 20 mg buprenorfin på en yta av 25 cm² som frisätter nominellt 20 mikrogram buprenorfin per timme under en period av 7 dagar.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Depotplåster

Buprenorphine Teva 5 mikrogram/timme depotplåster

Rektangulärt, beige färgat plåster med rundade hörn och märkt med "Buprenorphin" och "5 µg/h" i blå färg.

Buprenorphine Teva 10 mikrogram/timme depotplåster

Rektangulärt, beige färgat plåster med rundade hörn och märkt med "Buprenorphin" och "10 µg/h" i blå färg.

Buprenorphine Teva 20 mikrogram/timme depotplåster

Rektangulärt, beige färgat plåster med rundade hörn och märkt med "Buprenorphin" och "20 µg/h" i blå färg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

Buprenorphine Teva är inte lämpligt för behandling av akuta smärttillstånd.

Buprenorphine Teva är avsett för vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Patienter från 18 år och uppåt

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

Titring

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

Dosen av Buprenorphine Teva 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 skall det aktuella depotplåstret bytas ut mot ett större depotplåster, eller också bör 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 buprenorfindos på 40 mikrogram/timme. Ett nytt plåster bör inte användas på samma hudparti under de följande 3-4 veckorna (se avsnitt 5.2). Patienten skall observeras noggrant och regelbundet för att bedöma den optimala dosen och behandlingstiden.

Buprenorphine Teva bör administreras var sjunde dag.

Övergång från opioider

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

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering av Buprenorphine Teva krävs för äldre patienter.

Nedsatt njurfunktion

Ingen särskild dosjustering av Buprenorphine Teva krävs för patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Det finns inget behov av dosjustering av Buprenorphine Teva hos patienter med lätt till måttligt 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 Teva.

Patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion kan ackumulera buprenorfin under behandling med Buprenorphine Teva. Man bör då överväga alternativ behandling, och Buprenorphine Teva skall användas med försiktighet, om överhuvudtaget, på sådana patienter.

Pediatrisk population

Säkerheten och effekten av Buprenorphine Teva till barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Buprenorphine Teva är avsett för transdermal användning.

Plåstret får inte delas eller klippas i bitar.
Plåstret bör inte användas om skyddspåsen inte är intakt.

Applicering av plåstret

Buprenorphine Teva skall 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 Teva skall placeras på en relativt hårfri eller nästan helt hårfri hudyta. Om en sådan plats inte finns bör håret på platsen klippas med sax, inte rakas.

Om applikationsplatsen måste rengöras skall detta endast göras med rent vatten. Tvål, alkohol, olja, lotioner och slipande produkter får ej användas. Huden måste vara torr innan plåstret appliceras.
Buprenorphine Teva skall appliceras omedelbart efter uttagning från den förslutna påsen. När skyddsfilm tagits bort skall 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 en 7 dagars behandling. Plåstret skall sitta på kontinuerligt i 7 dagar. Att bada, duscha eller simma skall inte påverka plåstret. Om plåstret lossnar skall ett nytt sättas på och bäras i 7 dagar.

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 opioida biverkningar.

Behandlingsmål och utsättning

Innan behandling med Buprenorphine Teva påbörjas ska en behandlingsstrategi inklusive behandlingstid och behandlingsmål, samt en plan för behandlingens avslut, bestämmas tillsammans med patienten i enlighet med riktlinjer för behandling av smärta. 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 Teva kan det vara lämpligt att gradvis trappa ner dosen för att förhindra utsättningssymtom. Om tillräcklig smärtkontroll inte uppnås ska möjligheten för hyperalgesi, tolerans och progression av underliggande sjukdom beaktas (se avsnitt 4.4).

Behandlingstid

Behandling med Buprenorphine Teva ska inte pågå längre än nödvändigt. Om långvarig smärtbehandling med Buprenorphine Teva 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 Teva skall 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).

4.3 Kontraindikationer

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- hos opioidberoende patienter och för behandling av narkotikaabstinens.

- vid tillstånd med potentiell eller pågående kraftigt försämrad funktion hos andningscentrum och andningsfunktion.
- hos patienter som behandlas eller har behandlats med MAO-hämmare under de senaste två veckorna (se avsnitt 4.5).
- hos patienter som lider av myasthenia gravis.
- hos patienter som lider av delirium tremens.

4.4 Varningar och försiktighet

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

Buprenorfin kan sänka kramptröskeln hos patienter med anamnes på krampfall.

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 bensodiazepiner. Ytterligare dödsfall på grund av överdos har rapporterats då etanol och bensodiazepiner har använts i kombination med buprenorfin. Försiktighet bör iakttas vid ordination av Buprenorphine Teva till patienter som man vet eller misstänker har problem med missbruk av läkemedel eller alkohol, eller har allvarlig psykisk sjukdom.

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

Buprenorfin är en partiell μ -opioidagonist.

Buprenorfin ger morfinliknande effekter, inklusive eufori och fysiskt beroende, men omfattningen av dessa effekter är mindre än för jämförbara doser av fullständiga μ -opioidagonister. Administrering av buprenorfin till personer som är fysiskt beroende av fullständiga μ -opioidagonister kan utlösa abstinenssyndrom, beroende på nivån av fysiskt beroende och tidpunkt och dos av buprenorfin.

Tolerans och opioidbrukssyndrom (missbruk och beroende)

Tolerans, fysiskt och psykologiskt beroende samt opioidbrukssyndrom ("opioid use disorder", OUD) kan utvecklas vid upprepad administrering av opioider som Buprenorphine Teva. Upprepad användning av Buprenorphine Teva kan leda till opioidbrukssyndrom. En högre dos och längre behandlingstid med opioider kan öka risken för att utveckla opioidbrukssyndrom. Missbruk eller avsiktlig felanvändning av Buprenorphine Teva 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 Teva påbörjas, och under behandlingen, ska behandlingsmål och en plan för utsättning bestämmas tillsammans med patienten (se avsnitt 4.2). Före och under behandlingen ska patienten också informeras om riskerna för och tecken på opioidbrukssyndrom. Om dessa tecken uppträder ska patienten rådask att kontakta läkare.

Patienterna ska övervakas för tecken på drogsökande beteende (t.ex. för tidiga önskemål om påfyllning). Detta inkluderar en genomgång av opioider och psykoaktiva läkemedel (som bensodiazepiner) som används samtidigt. Hos patienter med tecken och symtom på opioidbrukssyndrom ska konsultation med en beroendespecialist övervägas.

Serotonergt syndrom

Samtidig administrering av Buprenorphine Teva 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 symptomens svårighetsgrad.

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

Samtidig användning av Buprenorphine Teva 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 Teva 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).

Buprenorfin 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.

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.

Endokrina systemet

Opioider kan påverka hypotalamus-hypofys-binjure- eller gonadaxlarna. Några förändringar som kan ses inkluderar en ökning av serumprolaktin och minskningar av plasmakortisol och testosteron. Kliniska symtom kan uppkomma av dessa hormonella förändringar.

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 opioiddosen hos patienter med CSA. Opioider kan också orsaka försämring av redan existerande sömnapné (se avsnitt 4.8).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Buprenorfin 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 maximal plasmakoncentration (C_{max}) eller total (AUC) buprenorfinexponering efter behandling med buprenorfin tillsammans med ketokonazol jämfört med behandling med enbart buprenorfin.

Interaktionen mellan buprenorfin och CYP3A4-enzyminducerare har inte studerats. Samtidig administrering av buprenorfin 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 skall användas med försiktighet tillsammans med:

- 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.

Buprenorfin ska användas med försiktighet när det ges tillsammans med:

- 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).

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). Sådana läkemedel inkluderar sedativa eller hypnotika, narkosmedel, andra opioidanalgetika, fentiaziner, centralt verkande antiemetika, bensodiazepiner och alkohol.

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

Gabapentinoider

Samtidig användning av Buprenorphine Teva och gabapentinoider (gabapentin och pregabalin) kan resultera i andningsdepression, hypotoni, djup sedering, koma eller dödsfall (se avsnitt 4.4).

Antikolinergika eller läkemedel med antikolinerg aktivitet

Samtidig administrering av buprenorfin och antikolinergika eller läkemedel med antikolinerg aktivitet (t.ex. tricykliska antidepressiva medel, antihistaminer, antipsykotika, muskelavslappnande läkemedel, läkemedel mot Parkinson) kan resultera i ökade antikolinerga biverkningar.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från behandling av gravida kvinnor med buprenorfin. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människor är okänd.

Buprenorfin passerar placentan och buprenorfin och den aktiva metaboliten norbuprenorfin kan detekteras i serum, urin och mekonium hos nyfödda efter exponering i livmodern.

Mot slutet av graviditeten kan höga doser av buprenorfin, även efter en kort behandlingsperiod, orsaka andningsdepression hos nyfödda. Långvarig administrering av buprenorfin under den sista trimestern kan orsaka abstinenssyndrom hos det nyfödda barnet.

Därför bör buprenorfin inte användas under graviditet eller av kvinnor i fertil ålder som ej använder adekvat preventivmedel såvida inte den potentiella nyttan motiverar den potentiella risken för fostret.

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). En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Buprenorphine Teva ska användas med försiktighet under amning.

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Buprenorfin har en stor inverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Även då det används enligt anvisningarna kan buprenorfin påverka patientens reaktioner i en sådan utsträckning att trafiksäkerheten och förmågan att använda maskiner kan försämrast. 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, dåsigheit, 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 biverkningar som kan associeras med behandling med buprenorfin i klinisk användning påminner om de reaktioner som observerats för andra opioidanalgetika, bland annat andningsdepression (särskilt vid samtidigt användning av andra CNS-hämmande medel) och hypotoni (se avsnitt 4.4).

Följande biverkningar har uppträtt:

System organklass MedDRA	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)
Immun- systemet			Över- känslighet	Anafylaktis- ka reaktioner		Anafylak- toida reaktioner
Metabolism och nutrition		Anorexi		Dehydrering		
Psykiska störningar		Förvirring Depression	Sömn- störningar	Psykisk störning	Beroende	Deperson- alisering

System organklass MedDRA	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)
		Sömlös- het Nervositet Ångest	Rastlöshet Agitation, Aggression, Euforiskt stämningss- läge Affekt- labilitet Hallucinatio- ner Mar- drömmar Minskad libido stämningssläg e , affektlabiliate t, ångest, hallucination er, mardrömmar		Humör- svängning ar	
Centrala och perifera nerv- systemet	Huvud- värk Yrsel Sömnighet	Tremor	Sedering Dysgeusi Dysartri Hypoestesi Minnes- nedsättning Migrän Synkope Onormal koordination Nedsatt koncentratio nsförmåga Parestesi	Balans- rubbningar Talstörninga r	Ofrivilliga muskel- samman- dragninga r	Konvulsion -er, Sömnapné- syndrom
Ögon			Ögontorrhet Dimsyn	Synrubbning Ögonlocks- ödem Mios		
Öron och balansorgan			Tinnitus Vertigo		Öron- smärta	
Hjärtat			Palpitationer Takykardi	Angina pectoris		
Blodkär			Hypotoni Cirkulations- kollaps Hypertoni	Vaso- dilatation Ortostatisk hypotoni		

System organklass MedDRA	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)
			Hudrodnad			
Andnings- vägar bröstkorg och mediastinu m		Dyspné	Hosta Pipande andning Hicka	Andnings- depression Andnings- svikt Förvärrad astma Hyper- ventilering Rinit		
Magtarm- kanalen	Förstopp- ning Illamående Kräkninga r	Buksmärta Diarré Dyspepsi Muntorrhet	Flatulens	Dysfagi Ileus		Divertikulit
Lever och gallvägar						Gallkolik
Hud och subkutan vävnad	Klåda Erytem	Utslag Svettningar Exantem	Torr hud Urtikaria	Ansiktsöde m	Pustler Blåsor	Kontakt- dermatit, missfärgnin g av applikations ställe
Muskulo- skeletala systemet och bindväv		Muskel- svaghet	Myalgi Muskel- spasmer			
Njurar och urinvägar			Urin- inkontinens, Urinretentio n Miktions- störningar			
Reprod- uktionsorga n och bröstkörtel				Erektile dysfunktion Sexuell dysfunktion		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreri ngsstället	Klåda vid applikatio- nsområdet ¹	Trötthet Asteni Perifierat ödem	Utröttning Pyrexia Stelhet Ödem Abstinens- symptom Utslag vid applikation- sområdet* Bröstmärta	Influensa- liknande sjukdom		Neonatal abstinens- syndrom

System organklass MedDRA	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)
Under- sökningar			Ökning av alaninamin- otransferas Vikt- minskning			
Skador och förgiftningar och behandlings- komplikati- oner			Olycksfall (falls skador)			

* I vissa fall kan fördröjda lokala allergiska reaktioner uppträda med tydliga tecken på inflammation. I sådana fall skall behandlingen med buprenorfin avslutas.

¹ Inkluderar erytem, ödem, pruritus och utslag vid applikationsstället.

Läkemedelsberoende

Upprepad användning av Buprenorphine Teva kan leda till läkemedelsberoende, även vid terapeutiska doser. Risken för läkemedelsberoende varierar beroende på individuella riskfaktorer hos patienten, dosering och behandlingstid med opioider (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

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, inklusive apné, seder, dåsig, illamående, kräkningar, kardiovaskulär kollaps och uttalad mios.

Behandling

Ta bort eventuella plåster från patientens hud. Upprätta och upprätthåll öppna luftvägar, understöd och 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, oripavinderivat; ATC-kod: N02AE01

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

Andra farmakologiska effekter

In vitro- och djurstudier tyder på olika effekter av naturliga opioider, såsom morfin, på komponenter av immunsystemet; den kliniska betydelsen av dessa fynd är okänd. Hurvida buprenorfin, en semisyntetisk opioid, har immunologiska effekter liknande morfin är okänt.

Liksom andra opioidanalgetika har buprenorfin en potentiell risk för andningsdepression. Evidens tyder dock på att buprenorfin är en partiell agonist med avseende på dess andningsdepressiva aktivitet och en takeffekt har rapporterats efter intervenösa doser på mer än 2 µg/kg. Andningsdepression verkar vara sällsynt förekommande vid terapeutiska doser av transdermal beredning (upp till 40 µg/timme).

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. Buprenorfin 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 mg, 35 % med en dos på 10 mg och 48 % med en dos på 20 mg.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Det föreligger bevis för enterohepatisk recirkulation.

Studier på icke-dräktiga och dräktiga 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.

Varje plåster ger en stabil tillförsel av buprenorfin i upp till sju dagar. Steady state uppnås under den första applikationen. Efter borttagande av Buprenorphine Teva minskar buprenorfinkoncentrationen med en genomsnittlig elimineringshalveringstid på 12 timmar (10-24 timmar).

Absorption

Efter applikation av buprenorfin diffunderar buprenorfin från depotplåstret genom huden. I kliniska farmakologiska studier uppgick mediantiden för att Buprenorphine Teva 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 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 plåster 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 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 buprenorfindepotplåster 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. En värmedyna som placerades på buprenorfin-platsen omedelbart efter borttagning av plåstret ändrade inte absorptionen från depån i huden.

Distribution

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. Buprenorfinkoncentrationerna i cerebrospinalvätskan tycks vara cirka 15–25 % av de samtidiga plasmakoncentrationerna.

Metabolism och eliminering

Buprenorfinmetabolismen i huden efter applikation av buprenorfin 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 buprenorfin 20 mikrogram/timme depotplåster. Effekten på metabolism som katalyseras av CYP2C8, CYP2C9 och CYP2C19 har inte studerats.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Systemisk toxicitet och hudtoxicitet

I toxicitetsstudier med en dos och upprepad dosering på råttor, kanin, marsvin, hund och minigris, orsakade buprenorfin 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.

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.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Häftskikt (innehållande buprenorfin):

Povidon K90

Levulinsyra

Oleyloleat

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

Häftskikt (utan buprenorfin):

(2-etylhexyl)akrylat-glycidylmetakrylat-(2-hydroxietyl)akrylat-vinylacetat sampolymer (68:0,15:5:27)

Separerande film mellan häftskikten med och utan buprenorfin: poly(etylentereftalat)-film

Baksidesskikt: polyester

Skyddsfilm: poly(etylentereftalat), silikoniserad

Blått tryckbläck

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Buprenorphine Teva 5 mikrogram/timme och Buprenorphine Teva 10 mikrogram/timme
21 månader

Buprenorphine Teva 20 mikrogram/timme
3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Buprenorphine Teva 5 mikrogram/timme och Buprenorphine Teva 10 mikrogram/timme
Förvaras vid högst 25 °C.

Buprenorphine Teva 20 mikrogram/timme
Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Varje barnskyddande påse är framställd av ett flerskiktsmaterial bestående av papper/PET/PE/Aluminium/poly(akrylsyra-co-etylen). En påse innehåller ett depotplåster.

Förpackningsstorlekar

Plåstren finns tillgängliga i kartonger som innehåller 1, 2, 3, 4, 5, 8, 10 eller 12 individuellt förpackade depotplåster.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Vid byte av plåstret skall det använda plåstret avlägsnas, vikas ihop med häftskiktet inåt och slängas på ett säkert sätt.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva Sweden AB
Box 1070
251 10 Helsingborg

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Buprenorphine Teva 5 mikrogram/timme depotplåster
MTnr 53185

Buprenorphine Teva 10 mikrogram/timme depotplåster
MTnr 53186

Buprenorphine Teva 20 mikrogram/timme depotplåster
MTnr 53187

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2016-10-20
Datum för den senaste förnyelsen: 2021-09-15

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-11-07