PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Espranor 2 mg frystorkad tablett.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje frystorkad tablett innehåller 2 mg buprenorfin (som hydroklorid).

Hjälpämnen med känd effekt:
Varje frystorkad tablett innehåller 0,50 mg aspartam.
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Frystorkad tablett.
Vit till benvit rund frystorkad tablett med en diameter på 10,3 mm, märkt med ”M2” på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Substitutionsbehandling för opioidberoende, inom ramen för en medicinsk, social och psykologisk behandling.

Behandling med Espranor frystorkad tablett är avsedd för vuxna och ungdomar i åldern 15 år och äldre som har samtyckt till behandling av sitt beroende.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Behandling bör ske under överseende av en läkare med erfarenhet av vård av opiatberoende.

Administreringsvägen för Espranor är **på tungan**, inte under den.

Espranor **kan inte ersättas med andra buprenorfinprodukter**. Olika buprenorfinprodukter har olika biotillgänglighet. Därför kan dosen i milligram variera mellan olika produkter. När den lämpliga dosen väl har fastställts för en patient med en viss produkt (läkemedelsmärke), kan man inte bara byta ut produkten mot en annan produkt.

Vuxna och ungdomar i åldern 15 år eller äldre

Försiktighetsåtgärder som bör vidtas före induktion:

Innan behandling inleds bör man beakta typen av opioidberoende (dvs. lång- eller korttidsverkande opioid), tiden som gått sedan den senaste opioidanvändningen och graden av opioidberoende. För att undvika att utlösa abstinens, bör induktion med buprenorfin göras när objektiva och tydliga tecken på abstinens är uppenbara (påvisat t.ex. genom en poäng som indikerar lindrig till måttlig abstinens på den validerade skalan COWS, Clinical Opioid Withdrawal Scale).

Opioidberoende missbrukare som inte har genomgått abstinens: När behandlingen inleds, ska den första dosen av Espranor tas när tecken på abstinens uppkommer, men inte mindre än 6 timmar efter det att patienten senast använde opioider (t.ex. heroin; korttidsverkande opioider).

Patienter som får metadon: Innan behandling med Espranor inleds, måste dosen av metadon vara sänkt till högst 30 mg/dag. Den långa halveringstiden för metadon bör beaktas när behandling med buprenorfin inleds. Den första dosen av Espranor bör tas när tecken på abstinens uppkommer, men inte mindre än 24 timmar efter det att patienten senast använde metadon. Buprenorfin kan utlösa abstinenssymtom hos patienter som är beroende av metadon.

På grund av buprenorfins profil som partiell agonist, bör patienten förvarnas om att han/hon kan känna obehag under det första dygnet med behandling med buprenorfinsubstitution och få lindriga symtom på opiatabstinens.

Behandlingsmål och utsättning:

Innan behandling med Espranor 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 Espranor kan det vara lämpligt att gradvis trappa ner dosen för att förhindra utsättningssymtom (se avsnitt 4.4).

Inledande behandling (induktion):

Den rekommenderade startdosen är 2 mg Espranor (1 Espranor 2 mg frystorkad tablett). Ytterligare en till två Espranor 2 mg frystorkade tabletter kan administreras på dag ett beroende på den enskilda patientens behov.

Under inledande behandling rekommenderas daglig övervakning av doseringen för att säkerställa att dosen placeras korrekt på tungan och observera patientens svar på behandlingen som en vägledning till effektiv dostitrering enligt den kliniska effekten.

Dosjustering och -underhåll:

Dosen av Espranor bör sedan justeras enligt den kliniska effekten med målet att snabbt stabilisera patienten. Doseringen kan titreras uppåt eller nedåt enligt bedömningen av patientens kliniska och psykologiska status i steg om 2–6 mg tills den minsta effektiva underhållsdosen uppnås, men ej överstigande en maximal daglig engångsdos på 18 mg. Under den inledande behandlingen rekommenderas daglig dispensering av buprenorfin. Efter stabilisering kan en pålitlig patient få ett förråd av Espranor som räcker till flera dagars behandling. Det rekommenderas att mängden Espranor som lämnas ut begränsas till 7 dagar eller enligt de lokala föreskrifterna.

Mindre än daglig dosering:

När tillfredsställande stabilisering har uppnåtts kan doseringen av Espranor glesas ut till varannan dag med den dubbla individuellt titrerade dagliga dosen. Till exempel kan en patient som har stabiliserats till att få en daglig dos på 8 mg få 16 mg på alternerande dagar, utan dosering på de mellanliggande dagarna. När tillfredsställande stabilisering har uppnåtts kan man för vissa patienter glesa ut doseringen av Espranor till 3 gånger i veckan (t.ex. måndag, onsdag och fredag). Dosen på måndag och onsdag ska vara dubbelt så stor som den individuellt titrerade dagliga dosen, och dosen på fredag ska vara tre gånger så stor som den individuellt titrerade dagliga dosen, utan någon dos på de mellanliggande dagarna. Dosen som ges på någon av dagarna får dock inte överstiga 18 mg. Patienter som behöver en titrerad daglig dos > 8 mg/dag anser eventuellt inte att denna dosregim är tillräcklig.

Dosreducering och avslutning av behandling:

När en tillfredsställande stabilisering har uppnåtts, och om patienten samtycker, kan dosen reduceras gradvis till en lägre underhållsdos. I vissa gynnsamma fall kan behandlingen avbrytas. Eftersom Espranor finns i doser på 2 mg och 8 mg är det möjligt att titrera ned dosen. För patienter som kanske behöver en lägre buprenorfindos, kan buprenorfin 1 mg eller 0,4 mg resoriblett, sublingual användas. Patienter bör följas upp efter avslutad behandling på grund av risken för återfall.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Baslinjetest av leverfunktionen och dokumentation av virushepatitstatus rekommenderas innan behandlingen inleds. Patienter som är positiva för virushepatit, står på samtidig medicinering (se avsnitt 4.5) och/eller har befintlig leverdysfunktion löper risken att leverskadan förvärras snabbare. Regelbundna kontroller av leverfunktionen rekommenderas (se avsnitt 4.4).

Effekten av nedsatt leverfunktion på farmakokinetiken för buprenorfin är okänd. Eftersom buprenorfin i hög grad metaboliseras i levern, väntas plasmanivåerna vara högre hos patienter med måttligt eller kraftigt nedsatt leverfunktion.

Eftersom farmakokinetiken för Espranor kan vara förändrad hos patienter med nedsatt leverfunktion, rekommenderas lägre initialdoser och noggrann dostitrering för patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2). Buprenorfin är kontraindicerat för patienter med allvarlig leverinsufficiens (se avsnitt 4.3).

Patienter med nedsatt njurfunktion

I allmänhet krävs det ingen modifiering av Espranordosen för patienter med nedsatt njurfunktion. Försiktighet rekommenderas vid dosering till patienter med allvarlig njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance < 30 ml/min) (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Äldre:

Säkerhet och effekt för buprenorfin för äldre över 65 år har inte fastställts. Ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Pediatrisk population:

Säkerhet och effekt för buprenorfin för barn under 15 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt:

Läkare ska förvarna patienter om att oromukosal administrering är den enda effektiva och säkra administreringsvägen för detta läkemedel (se avsnitt 4.4). Den frystorkade tabletten ska ligga på tungan tills den är helt upplöst. Patienter ska inte svälja, äta eller dricka förrän den frystorkade tabletten är helt upplöst. Om den frystorkade tabletten, eller saliv som innehåller buprenorfin, sväljs ned, kommer buprenorfinet att metaboliseras och utsöndras och ha minimal effekt. Se de nationella riktlinjerna för buprenorfinbehandling för mer information.

Oromukosal administrering: Den frystorkade tabletten ska tas ut ur blistret med torra fingrar, och placeras hel på tungan tills den är upplöst, vilket vanligtvis sker inom 15 sekunder, varefter den absorberas via slemhinnorna i munnen. Patienten ska undvika att svälja i 2 minuter. Den frystorkade tabletten ska tas så snart blistret har öppnats. Patienter ska inte äta eller dricka på 5 minuter efter administrering.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Allvarlig andningsinsufficiens
- Allvarlig leverinsufficiens
- Akut alkoholism eller delirium tremens

- Användning under akut astmaattack
- Huvudskada och ökat intrakraniellt tryck
- Amning

4.4 Varningar och försiktighet

Varningar

Espranor frystorkad tablett rekommenderas endast för behandlingen av opioidberoende. Det rekommenderas också att behandlingen förskrivs av en läkare som garanterar en övergripande behandling av den eller de drogberoende patienterna.

Läkaren bör beakta risken för missbruk och felaktig användning (t.ex. iv-administrering) i synnerhet i början av behandlingen.

Felaktig användning, missbruk och försök att missleda vårdpersonalen:

Buprenorfin kan användas felaktigt eller missbrukas på samma sätt som andra opioider, legala eller illegala. Vissa risker för felaktig användning och missbruk inkluderar överdos, spridning av blodburna virala eller lokala och systemiska infektioner, andningsdepression och leverskada. Buprenorfin som felaktigt används av någon annan än den tilltänkta patienten utgör en extra risk för nya drogberoende individer som använder buprenorfin som den primära missbruksdrogen, och kan uppstå om läkemedlet distribueras för illegal användning direkt av den tilltänkta patienten eller om läkemedlet inte skyddas mot stöld.

Suboptimal behandling med buprenorfin kan medföra att patienten börjar missbruka läkemedel, vilket leder till överdos eller att patienten hoppar av behandlingen. En patient som är underdoserad med buprenorfin kan fortsätta att svara på okontrollerade abstinenssymtom genom att självmedicinera med opioider, alkohol eller andra sedativa hypnotika, t.ex. bensodiazepiner.

För att minimera risken för felaktig användning, missbruk och spridning, bör läkare vidta lämpliga försiktighetsåtgärder vid förskrivning och dispensering av buprenorfin, t.ex. att inte låta patienten ta med sig läkemedel för dosering i hemmet i början av behandlingen, och att boka in besök för patientuppföljning med kliniska kontroller som är lämpliga för patientens behov.

Det är i praktiken omöjligt att ta ut Espranor ur munnen efter övervakad administrering eftersom tabletten löses upp så snabbt på tungan.

Tolerans och opioidbrukssyndrom (missbruk och beroende):

Buprenorfin är en partiell agonist till μ- (my-)opioidreceptorn. Djurstudier så väl som klinisk erfarenhet har visat att buprenorfin kan leda till beroende, men i lägre grad än en fullständig agonist, t.ex. morfin.

Tolerans, fysiskt och psykologiskt beroende samt opioidbrukssyndrom (”opioid use disorder”, OUD) kan utvecklas vid upprepad administrering av opioider som Espranor. Missbruk eller avsiktlig felanvändning av Espranor 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 Espranor 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.

Risk för abstinensutveckling vid opioidutsättning:

Vid insättning av behandling med buprenorfin måste läkaren vara medveten om buprenorfins profil som partiell agonist och att det kan utlösa abstinens hos opioidberoende patienter, i synnerhet om det administreras mindre än 6 timmar efter den senaste användningen av heroin eller andra korttidsverkande opioider, eller om det administreras mindre än 24 timmar efter den senaste dosen av metadon. För att undvika att utlösa abstinens, bör induktion med buprenorfin göras när objektiva och tydliga tecken på abstinens är uppenbara (se avsnitt 4.2). Omvänt kan abstinenssymtom även associeras med suboptimal dosering.

Risken för allvarliga biverkningar som överdos eller avhopp från behandlingen är större om en patient underbehandlas med Espranor och fortsätter att självmedicinera mot abstinens med opioider, alkohol eller andra sedativa-hypnotika, särskilt bensodiazepiner.

Andningsdepression:

Ett flertal dödsfall på grund av andningsdepression har rapporterats bland patienter som tagit buprenorfin, i synnerhet när detta använts i kombination med bensodiazepiner (se avsnitt 4.5) eller när buprenorfin inte användes i enlighet med förskrivningsinformationen. Dödsfall har också rapporterats i samband med samtidig administrering av buprenorfin och andra lugnande medel som alkohol eller andra opioider. Om buprenorfin administreras till icke-opioidberoende individer, som inte är toleranta mot effekterna av opioider, kan potentiellt dödlig andningsdepression uppkomma.

Denna produkt bör användas med försiktighet till patienter med astma eller andningsinsufficiens (t.ex. KOL, cor pulmonale, sänkt andningsreserv, hypoxi, hyperkapni, befintlig andningsdepression eller kyfoskolios (ryggradskrökning som leder till potentiell andnöd)).
Buprenorfin kan ge upphov till allvarlig, eventuellt dödlig, andningsdepression hos barn och icke-beroende personer i fall av oavsiktlig eller avsiktlig förtäring. Patienter måste förvarnas om att förvara blistret säkert, att aldrig öppna blistret i förväg, att förvara blistren utom syn- räckhåll för barn och andra medlemmar i hushållet, och att inte ta detta läkemedel i barns åsyn. En akutmottagning ska kontaktas omedelbart vid avsiktlig förtäring eller misstanke om förtäring.

Hepatit och leverhändelser:

Fall av akut leverskada har rapporterats bland opioidberoende missbrukare både i kliniska prövningar och i rapporter om biverkningar efter godkännandet för försäljning. Spektrumet för avvikelser varierar från övergående symtomfria förhöjningar av levertransaminaser till fallrapporter om leversvikt. I många fall kan närvaron av befintliga leverenzymavvikelser, infektion med hepatit B- eller hepatit C-virus, samtidig användning av andra potentiellt levertoxiska läkemedel/droger och pågående drogmissbruk med injektioner ha en kausal eller bidragande roll. Dessa underliggande faktorer måste tas med i beräkningen innan Espranor förskrivs, och under behandling. När det finns misstanke om en leverhändelse krävs ytterligare biologisk och etiologisk utredning. Beroende på fynden kan behandlingen med läkemedlet avbrytas försiktigt för att undvika abstinenssymtom och förhindra en återgång till illegal droganvändning. Om behandlingen fortsätter bör leverfunktionen kontrolleras noga.

Nedsatt leverfunktion:

Levermetabolism för buprenorfin kan vara förändrad hos patienter med nedsatt leverfunktion, vilket kan ge upphov till ökade plasmakoncentrationer av buprenorfin. En reducering av buprenorfindosen kan behövas (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion:

Eliminering via njuren kan förlängas eftersom 30 % av den administrerade dosen elimineras via njurarna. Metaboliter av buprenorfin ansamlas hos patienter med njursvikt. Försiktighet rekommenderas vid dosering till patienter med allvarlig njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance < 30 ml/min) (se avsnitt 4.2 och 5.2).

CNS-depression:

Denna produkt kan ge upphov till dåsighet, vilken kan förvärras av andra centralt verkande medel, t.ex. alkohol, lugnande medel, sedativa och hypnotika (se avsnitt 4.5).

Risk vid samtidig användning av sederande läkemedel som bensodiazepiner eller liknande läkemedel:

Samtidig användning av Espranor och sedativa läkemedel som bensodiazepiner eller liknande läkemedel kan resultera i sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av denna risk, så ska samtidig förskrivning av sådana sederande läkemedel endast förskrivas till patienter där inga andra alternativa behandlingsalternativ finns tillgängliga. Om ett beslut tas att förskriva Espranor tillsammans med sederande läkemedel, ska den lägsta effektiva dosen av det sederande läkemedlet användas, och behandlingstiden skall vara så kort som möjligt. Patienterna bör följas noggrant avseende tecken eller symptom på andningsdepression och sedering. I detta avseende, är det starkt rekommenderat att patienter och deras vårdgivare informeras, så att de kan vara uppmärksamma på dessa symptom (se sektion 4.5).

CYP3A-hämmare:

Läkemedel som hämmar CYP3A4-enzymet kan ge upphov till ökade koncentrationer av buprenorfin. En reducering av buprenorfindosen kan behövas. Patienter som redan behandlas med CYP3A4-hämmare bör få sin dos av buprenorfin noggrant titrerad eftersom en reducerad dos kan räcka till dessa patienter (se avsnitt 4.5).

Allmänna varningar gällande bruk av opioider:

Opioiderkan ge upphov till ortostatisk hypotoni hos patienter i öppenvård.

Opioider kan höja trycket i cerebrospinalvätskan, vilket kan orsaka epileptiska anfall, och därför bör opioider användas med försiktighet till patienter med huvudskada, intrakraniella lesioner, andra omständigheter där cerebrospinaltrycket kan vara förhöjt eller med epilepsi i anamnesen.

Opioider ska användas med försiktighet hos patienter med hypotension, prostatahypertrofi eller urinrörsstenos.
Opioidinducerad mios, förändringar i medvetandenivån, eller förändringar i smärtuppfattningen som ett symtom på sjukdom kan påverka patientbedömningen eller skymma diagnosen eller det kliniska förloppet för en samtidig sjukdom.

Opioider bör användas med försiktighet till patienter med myxödem, hypotyreos, eller binjurebarkinsufficiens (t.ex. Addisons sjukdom).

Opioider har visats sig öka trycket i koledokus, och bör användas med försiktighet till patienter med dysfunktion i gallgången.

Opioider bör administreras med försiktighet till äldre eller försvagade patienter.

Serotonergt syndrom:

Samtidig administrering av Espranor 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.

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.

Espranor innehåller aspartam:

Denna produkt innehåller aspartam (se avsnitt 2 för kvantitativ sammansättning). Aspartam är en fenylalaninkälla vilket kan vara skadligt för personer med fenylketonuri.

Pediatrisk population:

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

På grund av bristen på data för ungdomar (i åldern 15–18), bör Espranor endast användas med försiktighet i denna åldersgrupp och kontrolleras noggrannare under behandling.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Espranor bör inte tas tillsammans med alkoholhaltiga drycker eller läkemedel som innehåller alkohol. Alkohol ökar den sedativa verkan av buprenorfin (se avsnitt 4.7).

Espranor bör användas med försiktighet när det administreras samtidigt med:

- Sederande läkemedel som bensodiazepiner eller liknande preparat. Samtidig användning av opioider och sederande läkemedel som bensodiazepiner eller liknande mediciner ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och död på grund av den additiva CNS-depressiva effekten. Denna deprimerande effekt på centrala nervsystemet ökar påtagligt då Espranor missbrukas genom avsiktlig överdosering, inhalation eller administreras intravenöst. Patienter som använder Espranor ska informera sin behandlande läkare före alla elektiva ingrepp som kräver anestesi som kan kräva användning av bensodiazepiner eller liknande mediciner. Således ska samtidig förskrivning av bensodiazepiner (eller liknande mediciner) tillsammans med buprenorfin som, används vid opioidberoende undvikas, om de inte är medicinskt nödvändiga i en övergripande medicinsk, social och psykologisk behandlingsstrategi; fördelarna överväger riskerna vid samtidig användning och att patienterna är medvetna om de associerade riskerna vid samtidig användning av dessa mediciner. Dos och behandlingslängd ska vara begränsad (se avsnitt 4.4).

- Gabapentinoider (gabapentin och pregabalin): Samtidig användning av Espranor och gabapentinoider (gabapentin och pregabalin) kan resultera i andningsdepression, hypotoni, djup sedering, koma eller död (se avsnitt 4.4)

- Andra opioidderivat (t.ex. metadon, analgetika och hostdämpande medel); vissa antidepressiva, sedativa H1-receptorantagonister, barbiturater, anxiolytika utöver bensodiazepiner, neuroleptika, klonidin och relaterade substanser. Denna kombination ökar hämningen av det centrala nervsystemet. Den nedsatta uppmärksamhetsnivån kan göra det riskabelt att framföra fordon och använda maskiner.

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

- Opioidanalgetika: Det kan vara svårt att uppnå adekvat smärtlindring vid administrering av en fullständig opioidagonist för patienter som får buprenorfin. En potentiell risk för överdosering med en fullständig agonist finns, särskilt när man försöker övervinna buprenorfinets effekter som partiell agonist, eller när plasmanivåerna av buprenorfin sjunker. Patienter som behöver behandling för både smärtlindring och opioidberoende handhas bäst av ett multidisciplinärt team, som inkluderar både specialister på smärtlindring och opioidberoende.

- Naltrexon är en opioidantagonist som kan blockera de farmakologiska effekterna av buprenorfin. Samadministrering under buprenorfinbehandling ska absolut undvikas, på grund av den potentiellt farliga interaktion som kan utlösa plötsliga långvariga 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 av buprenorfin med ketokonazol (en potent hämmare av CYP3A4) ledde till ökad Cmax och AUC (area under kurvan) för buprenorfin (cirka 50 % respektive 70 %) och, i mindre omfattning, för norbuprenorfin. Patienter som får Espranor bör kontrolleras noga, och kan behöva dosreduktion om behandlingen kombineras med potenta CYP3A4-hämmare (t.ex. proteashämmare som ritonavir, nelfinavir eller indinavir eller azolantimykotika som ketokonazol, makrolidantibiotika eller itrakonazol).

- CYP3A4-inducerare: Samtidig användning av CYP3A4-inducerare och buprenorfin kan sänka plasmakoncentrationerna av buprenorfin, vilket potentiellt leder till att behandlingen av opioidberoende med buprenorfin blir suboptimal. Det rekommenderas att patienter som får buprenorfin kontrolleras noga om inducerare (t.ex. fenobarbital, karbamazepin, fenytoin, rifampicin) samadministreras. Dosen av buprenorfin eller CYP3A4 induceraren kan behöva justeras i enlighet med detta.

- Samtidig användning av monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare): Möjlig förstärkning av effekterna av opioider, baserat på erfarenhet av morfin.

- 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).

Buprenorfin är en CYP3A4-hämmare *in vitro*. Risken för hämning *in vivo* vid terapeutiska koncentrationer förefaller låg, men kan dock inte uteslutas. När buprenorfin kombineras med CYP3A4-substrat kan plasmanivåerna av dessa substrat öka och dosberoende biverkningar kan uppkomma.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga adekvata data från användningen av buprenorfin för gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd.
Mot slutet av graviditeten kan höga doser, även under en kort tid, inducera andningsdepression hos nyfödda barn. Under de sista tre graviditetsmånaderna kan kronisk användning av buprenorfin orsaka ett abstinenssyndrom hos nyfödda barn (t.ex. hypertoni, neonatal tremor, neonatal agitation, myoclonus eller kramper). Syndromet är i allmänhet fördröjt i flera timmar till flera dagar efter födseln.

På grund av den långa halveringstiden för buprenorfin, bör man beakta neonatal övervakning i flera dagar i slutet av graviditeten, för att förebygga risken för andningsdepression eller abstinenssyndrom hos nyfödda barn.
Dessutom bör användningen av buprenorfin under graviditet bedömas av läkaren. Buprenorfin ska användas under graviditet endast om den möjliga nyttan uppväger den möjliga risken för fostret.

Amning
Buprenorfin och dess metaboliter utsöndras i bröstmjölk. Därför ska amning avbrytas under behandling med Espranor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Buprenorfin har mindre till måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner när det administreras till opioidberoende patienter. Det kan ge upphov till dåsighet, yrsel eller nedsatt tankeförmåga, särskilt under behandlingsinduktion och dosjustering. När det tas tillsammans med alkohol eller hämmare av centrala nervsystemet blir effekten sannolikt mer uttalad (se avsnitt 4.4 och 4.5). Därför tillråds försiktighet vid framförande av fordon eller användning av farliga maskiner om buprenorfin påverkar patientens förmåga att utföra sådana aktiviteter.

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen
De vanligast rapporterade biverkningarna var de relaterade till utsättningssymptom (exempelvis sömnlöshet, huvudvärk, illamående och hyperhidros) och smärta.

Biverkningslista i tabellform

Tabell 1 summerar:

- biverkningar rapporterade från pivotala kliniska studier. Frekvensen av möjliga biverkningar som listas nedan definieras på följande sätt: Mycket vanliga (>1/10), vanliga (>1/100, <1/10)

- de vanligaste biverkningar som rapporterats efter godkännande för försäljning. Fall som inträffat i minst 1% av rapporter från vårdpersonal och som har varit förväntade har inkluderats. Frekvensen av fall som inte rapporterats i pivotala studier har inte gått att uppskatta och klassificeras som ”ingen känd frekvens”.

Tabell 1: Biverkningar observerade i pivotala kliniska studier och/eller efter lansering av produkten listade efter påverkat organsystem.

Organsystemklass	**Mycket vanliga (≥1/10)**	**Vanliga (≥1/100, <1/10)**	**Ingen känd frekvens**
Infektioner och infestationer		Bronkit Infektion Influensa Faryngit Rinit	
Blodet och lymfsystemet		Lymfadenopati	
Metabolism och näringsstörning		Nedsattt aptit	
Psykiska störningar	Sömnsvårigheter	Agitation Ångest Depression Fientlighet Nervositet Paranoida Onormala tankegångar	Drogberoende

Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Yrsel Hypertoni Migrän Parestesier Somnolens Synkope Tremor	
Ögon		Sjukdom i det tårbildande systemet Mydriasis	
Hjärtat		Palpitationer	
Blodkärl		Vasodilation	
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum		Hosta Dyspné Gäspningar	
Magtarmkanalen	Illamående	Magsmärtor Förstoppning Diarré Torr mun Dyspepsi Sjukdomar i magtarmkanalen Flatulens Tandproblem Kräkningar	Karies
Hud och subkutan vävnad	Hyperhidros	Utslag	
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Artralgi Ryggsmärta Benvärk Muskelspasmer Myalgi Nacksmärta	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		Dysmenorré	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Abstinenssyndrom Smärta	Asteni Bröstsmärta Frossa Olustkänsla Perifert ödem Pyrexi	Abstinenssyndrom hos nyfödd

<u>Beskrivning av andra selekterade biverkningar som observerats efter godkännandet</u>

Nedan finns en summering av andra rapporterade biverkningar efter godkännandet som anses som allvarliga eller på annat sätt anmärkningsvärda, av vilka några endast har observerats med buprenorfin som monoterapi i behandlingen av opioidberoende:

- I fall av intravenöst drogmissbruk har lokala reaktioner, ibland septiska (abscess, cellulit), och potentiellt allvarlig akut hepatit, och andra akuta infektioner som pneumoni och endokardit rapporterats (se avsnitt 4.4).
- Hos patienter som har ett uttalat drogberoende kan initial administrering av buprenorfin producera ett abstinenssyndrom som liknar det som associeras med naloxon.
- De vanligaste tecknen och symtomen på överkänslighet inkluderar hudutslag, nässelutslag och klåda. Fall av bronkialspasm, andningsdepression, angioödem och anafylaktisk chock har rapporterats (se avsnitt 4.8).
- Förhöjning av levertransaminaser, hepatit, akut hepatit, cytolytisk hepatit, gulsot, hepatorenalt syndrom, leverencefalopati och levernekros har förekommit (se avsnitt 4.4).
- Neonatala abstinenssyndrom har rapporterats bland nyfödda barn till kvinnor som fått buprenorfin under graviditet. Syndromet kan vara lindrigare och mer utdraget än det som uppkommer av korttidsverkande fullständiga μ-opioidagonister. Syndromets kännetecken kan variera beroende på moderns droganvändning (se avsnitt 4.6).
- Hallucination, ortostatisk hypotoni, urinretention, synkope och vertigo har rapporterats.

Läkemedelsberoende

Upprepad användning av Espranor kan leda till läkemedelsberoende, även vid terapeutiska doser. Risken för läkemedelsberoende varierar beroende på patientens individuella riskfaktorer, 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 det nationella rapporteringssystemet nedan:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Symtom:
Andningsdepression till följd av hämning av centrala nervsystemet är det primära symtom som kräver intervention i fall av en överdos eftersom det kan leda till andningsstillestånd och dödsfall. Tecken på överdosering kan även inkludera sömnighet, amblyopi, mios, hypotoni, illamående, kräkning och/eller talstörningar.

Behandling:
Behandling med Naloxon kan inte förväntas reversera andningsdepression orsakad av buprenorfin. Därför bör den primära åtgärden vid en överdos vara att säkerställa adekvat andning, med mekanisk assistans av ventilation, om nödvändigt.

Allmänna stödjande åtgärder ska sättas in, inklusive noggrann kontroll av patientens andnings- och hjärtstatus. Symtomatisk behandling av andningsdepression, enligt sedvanliga intensivvårdsåtgärder, ska sättas in. Öppna luftvägar och assisterad eller kontrollerad ventilation måste garanteras. Patienten ska flyttas till en miljö där det finns tillgång till fullständiga återupplivningsresurser.

Om patienten kräks måste man vara noga med att förhindra aspiration av uppkastningar.

Att buprenorfin är långtidsverkande skall beaktas då man avgör under hur lång tid man ger behandling för att häva effekterna av en överdos.

Användning av en opioidantagonist (t.ex. naloxon) rekommenderas, trots den blygsamma effekt det kan ha när det gäller att häva andningssymtomen för buprenorfin jämfört med dess effekter på opioider som är fullständiga agonister. Doser av Naloxonhydroklorid högre än 10 mg kan vara av begränsat värde och är inte rekommenderat då man behandlar en överdos av buprenorfin. Då de flesta fall av överdos med buprenorfin är associerade med samtidigt missbruk av andra CNS-deprimerande läkemedel (tex bensodiazepiner, vissa antidepressiva, barbiturater, neuroleptika) ska nödvändiga åtgärder vidtas för att behandla överdos också av andra läkemedel som patienten använder samtidigt.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid opioidberoende, ATC-kod: N07BC01
Doseringsformen för Espranor frystorkad tablett är utformad för att snabbt smälta på tungan, vanligtvis på mindre än 15 sekunder.
Buprenorfin är en partiell opioidagonist/-antagonist som fäster vid receptorerna μ (mu) och κ (kappa) i hjärnan. Dess aktivitet vid opioidunderhållsbehandling hänförs till dess långsamt reversibla länk till μ-receptorerna, vilket under en längre period minimerar den beroende patientens behov av droger.
Under kliniska farmakologiska studier på opiatberoende försökspersoner, uppvisade buprenorfin en takeffekt för ett flertal parametrar, inklusive positiv sinnesstämning, ”god effekt” och andningsdepression.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption
När det tas oralt genomgår buprenorfin förstapassage-levermetabolism med N-dealkylering och glukuronkonjugering i tunntarmen och levern. Peroral användning av detta läkemedel är därför olämplig. Maximala plasmakoncentrationer uppnås cirka 70 minuter efter oromukosal administrering och förhållandet mellan maximal dos och koncentration är linjärt, mellan 2 mg och 8 mg.

Distribution
Absorptionen av buprenorfin följs av en snabb distributionsfas och en distributionshalveringstid på 2 till 5 timmar.

Metabolism och eliminering
Buprenorfin metaboliseras genom en 14-N-dealkylering och glukuronkonjugering av modermolekylen och den dealkylerade metaboliten. Kliniska data bekräftar att CYP3A4 står för N-dealkyleringen av buprenorfin. N-dealkylbuprenorfin (även kallat norbuprenorfin) är en μ (mu)-agonist med svag inneboende aktivitet. Eliminering av buprenorfin är bi- eller triexponentiell, och har en medelhalveringstid från plasma på 32 timmar.

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Kronisk toxicitet studerad hos fyra arter (gnagare och icke gnagare) genom fyra olika administreringsvägar har inte påvisat någon klinisk relevans. I en studie av oral administrering under ett års tid hos hundar observerades levertoxicitet vid mycket hög dos (75 mg/kg).

Från teratologistudier på råttor och kaniner drogs slutsatsen att buprenorfin inte är embryotoxiskt eller teratogent, och att det inte har några markanta effekter på avvänjningspotential. Det fanns inga negativa effekter på fertilitet eller allmän reproduktionsfunktion hos råttor, även om mödrarna vid den högsta intramuskulära dosen (5 mg/kg/dag) hade vissa svårigheter att föda och det fanns en hög neonatal mortalitet.

I standardiserade testserier har det inte framkommit någon misstanke om genotoxisk potential.

Studier av möss och råttor avseende karcinogenicitet visar ingen skillnad i incidens av olika tumörtyper mellan djur som behandlas med buprenorfin eller tillhör en kontrollgrupp.

I en studie där man gav farmakologiska doser till möss visade det sig emellertid att möss som behandlades med buprenorfin fick en atrofiering och en tubulär mineralisering av testiklarna.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Gelatin
Mannitol
Aspartam (E951)
Mintsmakämne (051296 TP0551)
Citronsyra, vattenfri

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvaras i originalförpackningen (blister). Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Enhetsdosblister bestående av en film av PVC/OPA/Al/OPA/PVC med lock av Al/PET/papper med 7 x 1 eller 28 x 1 frystorkade tabletter, i en kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Ethypharm
194 Bureaux de la Colline
Bâtiment D
92213 Saint-Cloud Cedex
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

51207

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 2015-07-16
Datum för förnyat godkännande: 2019-08-04

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-02-14