FASS

Buprefarm

M Rs F

Orifarm Generics AB

Depotplåster 10 mikrog/timme

(Rektangulärt beigefärgat plåster med rundade hörn märkt med ”Buprenorphin” och ”10 µg/h” i blå färg. Plåsterstorlek: 12,5 cm2.)

Narkotikaklass: IV - Narkotika med medicinsk användning

Särskilt läkemedel

Analgetika, opioider, oripavinderivat

Aktiv substans:

Buprenorfin

ATC-kod:

N02AE01

Läkemedel från Orifarm Generics AB omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Buprefarm depotplåster 10 mikrog/timme, 20 mikrog/timme, 25 mikrogram/timme, 5 mikrog/timme, 15 mikrog/timme, 30 mikrog/timme och 40 mikrog/timme

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2022-01-20.

Indikationer

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

Buprefarm är inte lämpligt för behandling av akuta smärttillstånd.

Buprefarm är avsett för vuxna.

Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll
- 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 Interaktioner)
- Patienter som lider av myasthenia gravis
- Patienter som lider av delirium tremens

Dosering

Dosering

Patienter från 18 år och uppåt:
Den lägsta Buprefarmdosen (Buprefarm 5 mikrogram/timme depotplåster) skall användas som initial dos. Hänsyn bör tas till

patientens tidigare användning av opioider (se avsnitt Interaktion er), samt patientens aktuella allmäntillstånd och medicinska status.

Titrering:
Under inledande behandling med Buprefarm, kan kortverkande kompletterande smärtstillande läkemedel behövas (se avsnitt Interaktioner) tills smärtstillande effekt av Buprefarm har uppnåtts.

Buprefarmdosen 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 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 total buprenorfindos på 40 mikrogram/timme. Ett nytt plåster bör inte användas på samma hudparti under de följande 3-4 veckorna (se avsnitt Farmakokinetik). Patienten skall observeras noggrant och regelbundet för att bedöma den optimala dosen och behandlingstiden.

Buprefarm skall administreras var 7:e dag.

Behandlingstid:
Buprefarm bör under inga omständigheter administreras längre än vad som är absolut nödvändigt. Om långvarig smärtbehandling med Buprefarm 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 Buprefarm 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 Interaktioner).

Övergång från opioider:
Buprefarm kan användas som alternativ till behandling med andra opioider. Sådana patienter skall starta med den lägsta tillgängliga dosen (Buprefarm 5 mikrogram/timme depotplåster) och vid behov fortsätta ta kortverkande kompletterande smärtstillande läkemedel (se avsnitt Interaktioner) under titreringen.

Särskilda populationer

Äldre:
Det är inte nödvändigt att justera Buprefarmdosen för äldre patienter.

Nedsatt njurfunktion:
Ingen särskild dosjustering av Buprefarm 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 Buprefarm.

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

Pediatrisk population
Säkerhet och effekt för Buprefarm för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Buprefarm är avsett för transdermal användning.

Plåstret får inte delas eller klippas i bitar.
Plåstret ska inte användas om förseglingen är bruten.

Applicering av plåstret:
Buprefarm 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. Buprefarm 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. Buprefarm skall appliceras omedelbart efter uttagning från den förslutna påsen. När skyddslagret 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.

Varningar och försiktighet

Buprenorfin 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 Dosering).

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.

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.

Risker med samtidig användning av sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel:
Samtidig användning av Buprefarm 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 Buprefarm 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 Interaktion er).
Eftersom CYP3A4-hämmare kan öka koncentrationen av buprenorfin (se avsnitt Interaktioner), bör patienter som redan behandlas med CYP3A4-hämmare få sin dos av Buprefarm försiktigt titrerad eftersom en reducerad dos kan vara tillräcklig för dessa patienter.

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. Detta kan leda till ett visst missbruk av produkten och man bör därför vara försiktig vid ordination till patienter som är kända för att, eller misstänks, ha missbrukat läkemedel, alkohol eller har 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.

Buprefarm 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.

Serotonergt syndrom

Samtidig administrering av Buprefarm 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 Interaktioner).

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.

Interaktioner

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

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 ökningar av högsta plasmakoncentration (C_{max}) eller total (AUC) buprenorfinexponering efter buprenorfin med ketokonazol jämfört med buprenorfin ensam.

Interaktionen mellan buprenorfin och CYP3A4-enzyminducerare har inte studerats. Samtidig administrering av Buprefarm 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.

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 Varningar och försiktighet).

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 Varningar och försiktighet).

Vid typiska analgetiska doser fungerar buprenorfin som en ren my-receptoragonist. I kliniska studier av buprenorfin där patienter som fick rena my-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 Varningar och försiktighet).

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av buprenorfin i gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt Prekliniska uppgifter). 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 buprenorfin inte användas under graviditet eller av kvinnor i fertil ålder som ej använder effektiva preventivmedel.

Amning

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

Fertilitet

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

Trafik

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 handha maskiner kan försämras. 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, 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.

Biverkningar

Allvarliga negativa effekter som kan associeras med behandling med buprenorfin 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 Varningar och försiktighet).

Följande biverkningar har uppträtt:

Klassificering av organsystem MedDRA	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10,000, <1/1000)	Mycket sällsynta (<1/10,000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Immunsystemet			Överkänslighet	Anafylaktiska reaktioner		Anafylaktoida reaktioner
Metabolism och nutrition		Anorexi		Dehydrering		
Psykiska störningar		Förvirring Depression Sömnlöshet Nervositet	Sömn-störningar Rastlöshet Agitation	Psykotisk störning	Beroende Humörsväng-ningar	Depersona-lisering

		Ångest	Euforiskt stämningsläge Affektlabilitet Hallucina-tioner Mardrömmar Minskad libido Aggression			
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk Yrsel Sömnighet	Tremor	Sedering Smak-förvrängning Dysartri Hypoestesi Minnes-nedsättning Migrän Synkope Onormal koordination Nedsatt koncentr	Balans-rubbningar Talstörningar	Ofrivilliga muskelsammandrag-ningar	Konvulsioner

			ationsförmåga Parestesi			
Ögon			Ögontorrhet Dimsyn	Synrubbning Ögonlocks-ödem Mios		
Öron och balansorgan			Tinnitus Vertigo		Öronsmärta	
Hjärtat			Palpitationer Takykardi	Angina pectoris		
Blodkärl			Hypotoni Cirkulations-kollaps Hypertoni Rodning	Vasodilatation Ortostatisk hypotoni		
Andningsvägar bröstkorg och mediastinum		Andnöd	Hosta Pipande andning Hicka	Andnings-depression Andningssvikt Förvärrad astma Hyper-ventilering		

				Rinit		
Magtarm-kanalen	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 Kontakt-dermatit	Ansiktsödem	Pustler Blåsor	Missfärgning av applikations-ställe
Muskulo-skeletala systemet och bindväv		Muskel svaghet	Myalgi Muskel spasmer			
Njurar och urinvägar			Urin-inkontinens Urinretention Fördröjd urinering			
Reproduktionsorg				Erektil dysfunktion		

an och bröstkörtel				Sexuell dysfunktion		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Klåda på applikations-platsen [1]	Trötthet Asteni Perifiert ödem	Uttröttning Pyrexi Stelhet Ödem Abstinens-symptom Utslag på applikations-platsen * Bröstsmärta	Influensa-liknande sjukdom		Neonatalt abstinens-syndrom
Undersökningar			Ökning av alaninaminotransferas Viktminskning			
Skador och förgiftningar och behandlings-kom			Olycksfall (fallskador)			

plikation er						

* 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.

Buprenorfin uppvisar en låg risk för fysiskt beroende. Efter avslutad behandling med Buprenorfin 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 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, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdosering

Symtom: Symtom liknande dem för andra centralt verkande analgetika kan förväntas. Dessa omfattar andningsdepression, sedering, 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.

Farmakodynamik

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

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.

Farmakokinetik

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 buprenorfin minskar buprenorfinkoncentrationen med cirka 50 % på 12 timmar (mellan 10 och 24 timmar).

Absorption:
Efter applikation av buprenorfin diffunderar buprenorfin från depotplåstret genom huden. I kliniska farmakologiska studier uppgick mediantiden för att buprenorfin 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 biotillgänglighet en, 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 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 buprenorfin 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. 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 hepatiske 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.

Prekliniska uppgifter

Systemisk toxicitet och hudtoxicitet
I toxicitetsstudier med en dos och upprepad dosering på råtta, 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 råtta med buprenorfin före och efter födsel hade ungarna en dödlighet, minskad kroppsvikt och samtidigt hade mamman en mindre mat konsumtion 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.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Buprefarm 5 mikrogram/timme:

Varje depotplåster innehåller 5 mg buprenorfin i ett 6,25 cm^2 stort område och frisätter nominellt 5 mikrogram buprenorfin per timme under en period av 7 dagar.

Buprefarm 10 mikrogram/timme:

Varje depotplåster innehåller 10 mg buprenorfin i ett 12,5 cm^2 stort område och frisätter nominellt 10 mikrogram buprenorfin per timme under en period av 7 dagar.

Buprefarm 15 mikrogram/timme:

Varje depotplåster innehåller 15 mg buprenorfin i ett 18,75 cm^2 stort område och frisätter nominellt 15 mikrogram buprenorfin per timme under en period av 7 dagar.

Buprefarm 20 mikrogram/timme:

Varje depotplåster innehåller 20 mg buprenorfin i ett 25 cm^2 stort område och frisätter nominellt 20 mikrogram buprenorfin per timme under en period av 7 dagar.

Buprefarm 25 mikrogram/timme:

Varje depotplåster innehåller 25 mg buprenorfin i ett 31,25 cm^2 stort område och frisätter nominellt 25 mikrogram buprenorfin per timme under en period av 7 dagar.

Buprefarm 30 mikrogram/timme:

Varje depotplåster innehåller 30 mg buprenorfin i ett 37,5 cm^2 stort område och frisätter nominellt 30 mikrogram buprenorfin per timme under en period av 7 dagar.

Buprefarm 40 mikrogram/timme:

Varje depotplåster innehåller 40 mg buprenorfin i ett 50 cm^2 stort område och frisätter nominellt 40 mikrogram buprenorfin per timme under en period av 7 dagar.

Förteckning över hjälpämnen

Häftskikt (innehållande buprenorfin):

povidon
levulinsyra
oleyloleat
akrylsyra-butylakrylat-(2-etylhexyl)akrylat-vinylacetatsampolymer

Häftskikt (utan buprenorfin):
(2-etylhexyl)akrylat-glycidylmetakrylat-(2-hydroxietyl)akrylat-vinylace

Separerande film mellan häftskikten med och utan buprenorfin:
Polyetentereftalat-film

Baksidesskikt:
Polyester
Skyddskikt:
Polyetentereftalat-film (silikoniserad)

Blå tryckfärg

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Miljöinformationen för buprenorfin är framtagen av företaget Camurus för Buvidal

Miljörisk: Risk för miljöpåverkan av buprenorfin kan inte uteslutas då det inte finns tillräckliga ekotoxikologiska data.
Nedbrytning: Det kan inte uteslutas att buprenorfin är persistent, då data saknas.
Bioackumulering: Buprenorfin har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:
PEC (µg/L) = (A*109*(100-R))/(365*P*V*D*100) = 1.37*10-6 *47.31*(100-0)
Where:
A = 47.31 kg (total sold amount buprenorphine and buprenorphine hydrochloride in Sweden year 2022, data from IQVIA).
R = % removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation) = 0 if no data is available. (*If R is not equal to 0 this should be justified under the degradation section*)
P = number of inhabitants in Sweden = 10 *106
V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Ref. I)
D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (Ref. I)

PEC = 0.0064 µg/L

According to the European Medicines Agency guideline on environmental risk assessment of medicinal products (EMA/CHMP/SWP/4447/00), use of buprenorphine is unlikely to represent a risk for the environment, because the predicted environmental concentration (PEC) at the time of registration was below the action limit 0.01 µg/L.

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

No data available

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

No data available.

Degradation
No data available.

Bioaccumulation
Partitioning coefficient: Log Dow = 3.7 at pH 7 (guideline OECD 107). (Ref II)
Justification of chosen bioaccumulation phrase: Since log Dow < 4 at pH 7, the substance has low potential for bioaccumulation.

Excretion (metabolism)
Buprenorphine is oxidatively metabolised by 14-N-dealkylation to N-desalkyl-buprenorphine (also known as norbuprenorphine) via cytochrome P450 CYP3A4 and by glucuroconjungation of the parent molecule and the dealkylated metabolite. Norbuprenorphine is a μ-opioid agonist with weak intrinsic activity.
As the main metabolite is pharmacologically active, no reduction of A in the PEC calculation has been made.

References
I. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment. http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/information_
II. Volic, N., 2020. Determination of physico-chemical properties of Buprenorphine: partition coefficient at pH5 and pH7 using shake flask method; partion coefficient at pH 9 using slow-stirring method. Charles River Laboratories Den Bosch, Study No. 20186155

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

Buprefarm 5 mikrogram/timme: 18 månader
Buprefarm 10 mikrogram/timme och Buprefarm 15 mikrogram/timme: 21 månader
Buprefarm 20 mikrogram/timme, 25 mikrogram/timme, 30 mikrogram/timme och 40 mikrogram/timme: 3 år

Särskilda förvaringsanvisningar

Buprefarm 5 mikrogram/timme, Buprefarm 10 mikrogram/timme och Buprefarm 15 mikrogram/timme:
Förvaras vid högst 25 °C.
Buprefarm 20 mikrogram/timme, Buprefarm 25 mikrogram/timme, Buprefarm 30 mikrogram/timme och Buprefarm 40 mikrogram/timme:
Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Särskilda anvisningar för destruktion

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

Egenskaper hos läkemedelsformen

Depotplåster

Buprefarm 5 mikrogram/timme:
Rektangulärt beigefärgat plåster med rundade hörn märkt med ”Buprenorphin” och ”5 µg/h” i blå färg.
Buprefarm 10 mikrogram/timme:

Rektangulärt beigefärgat plåster med rundade hörn märkt med ”Buprenorphin” och ”10 µg/h” i blå färg.
Buprefarm 15 mikrogram/timme:
Rektangulärt beigefärgat plåster med rundade hörn märkt med ”Buprenorphin” och ”15 µg/h” i blå färg.
Buprefarm 20 mikrogram/timme:
Rektangulärt beigefärgat plåster med rundade hörn märkt med ”Buprenorphin” och ”20 µg/h” i blå färg.
Buprefarm 25 mikrogram/timme:
Rektangulärt beigefärgat plåster med rundade hörn märkt med ”Buprenorphin” och ”25 µg/h” i blå färg.
Buprefarm 30 mikrogram/timme:
Rektangulärt beigefärgat plåster med rundade hörn märkt med ”Buprenorphin” och ”30 µg/h” i blå färg.
Buprefarm 40 mikrogram/timme:
Rektangulärt beigefärgat plåster med rundade hörn märkt med ”Buprenorphin” och ”40 µg/h” i blå färg.

Förpackningsinformation

Depotplåster 10 mikrog/timme Rektangulärt beigefärgat plåster med rundade hörn märkt med ”Buprenorphin” och ”10 µg/h” i blå färg. Plåsterstorlek: 12,5 cm2.
4 styck påse, 174:96, F
12 styck påse, 306:40, F
Depotplåster 20 mikrog/timme Rektangulärt beigefärgat plåster med rundade hörn märkt med ”Buprenorphin” och ”20 µg/h” i blå färg. Plåsterstorlek: 25 cm2
12 styck påse, 296:05, F
4 styck påse, *tillhandahålls ej*
Depotplåster 25 mikrogram/timme Rektangulärt beigefärgat plåster med rundade hörn märkt med ”Buprenorphin” och ”25

µg/h” i blå färg. Plåster område: 31,25 cm2
Depotplåster 5 mikrog/timme Rektangulärt beigefärgat plåster med rundade hörn märkt med ”Buprenorphin” och ”5 µg/h” i blå färg. Plåsterstorlek: 6,25 cm2
12 styck påse, 157:36, F
4 styck påse, *tillhandahålls ej*
Depotplåster 15 mikrog/timme Rektangulärt beigefärgat plåster med rundade hörn märkt med ”Buprenorphin” och ”15 µg/h” i blå färg. Plåsterstorlek: 18,75 cm2.
4 styck påse, 181:17, F
12 styck påse, 460:75, F
Depotplåster 30 mikrog/timme Rektangulärt beigefärgat plåster med rundade hörn märkt med ”Buprenorphin” och ”30 µg/h” i blå färg. Plåster område: 37,5 cm2
4 styck påse, 347:80, (F)
Depotplåster 40 mikrog/timme Rektangulärt beigefärgat plåster med rundade hörn märkt med ”Buprenorphin” och ”40 µg/h” i blå färg. Plåster område: 50 cm2
4 styck påse, 335:38, (F)