

Buvidal

◆ M R_s (F)

Camurus

Injektionsvätska, depotlösning 64 mg
(gulaktig till genomskinlig gul vätska)

◆ Narkotikaklass: IV - Narkotika med medicinsk användning

Särskilt läkemedel

Medel vid behandling av beroendetillstånd

Aktiv substans:

Buprenorfin

ATC-kod:

N07BC01

Läkemedel från Camurus omfattas av Läkemedelsförsäkringen.
Läkemedlet distribueras också av företag som inte omfattas av
Läkemedelsförsäkringen, se Förpackningar.

Texten nedan gäller för:

Buvidal injektionsvätska, depotlösning 64 mg, 96 mg, 128 mg och
160 mg

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

Subventioneras endast för patienter vid opioidberoende när behandling med sublingual läkemedelsbehandling inte bedöms lämplig eller gett avsedd effekt.

Texten är baserad på produktresumé: 26-07-2023.

Indikationer

Behandling vid opioidberoende inom ramen för medicinsk, social och psykologisk behandling. Behandlingen är avsedd för användning hos vuxna och ungdomar i åldern 16 år och äldre.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Svår respiratorisk insufficiens.

Allvarligt nedsatt leverfunktion.

Akut alkoholism eller *delirium tremens*

Dosering

Buvidal får endast administreras av hälso- och sjukvårdspersonal. Behandling ska initieras och övervakas av en läkare med erfarenhet av behandlingar vid opioidberoende. Lämpliga försiktighetsåtgärder, som att utföra patientuppföljningsbesök med klinisk övervakning enligt patientens behov, ska vidtas vid förskrivning och administrering av buprenorfin. Användning i hemmet och självadministrering av produkten av patienter är inte tillåten.

Försiktighetsåtgärder innan behandling påbörjas

För att undvika att framkalla symptom på abstinens ska behandling med Buvidal påbörjas först när objektiva och tydliga tecken på lätt

till måttlig abstinens uppvisas (se avsnitt Varningar och försiktighet). Hänsyn ska tas till vilka typer av opioider som använts (det vill säga lång- eller kortverkande opioid), tid som gått sedan senaste opioidanvändning samt grad av opioidberoende.

- För patienter som är beroende av heroin eller kortverkande opioider ska första dosen med Buvidal inte administreras förrän tidigast 6 timmar efter att patienten senast använde opioider.
- För patienter som får metadon ska metadondosen minskas till högst 30 mg/dag innan man inleder behandlingen med Buvidal, som inte ska administreras tidigare än 24 timmar efter att patienten senast fick en metadondos. Buvidal kan framkalla abstinenssymptom hos patienter som är beroende av metadon.

Dosering

Inledande av behandling hos patienter som inte redan får buprenorfin

Patienter som inte fått buprenorfin tidigare ska få en dos med sublingualt buprenorfin på 4 mg och observeras under en timme innan den första administreringen av veckodosen av Buvidal för att bekräfta att buprenorfin tolereras.

Den rekommenderade startdosen med Buvidal är 16 mg, med en eller två ytterligare 8 mg-doser med minst 1 dags mellanrum, för att uppnå en måldos på 24 mg eller 32 mg under den första behandlingsveckan. Den rekommenderade dosen för den andra behandlingsveckan är den totala dos som administrerades under den inledande veckan.

Månadsbehandling med Buvidal kan påbörjas efter inledande behandling med veckodos av Buvidal, i enlighet med dosomvandlingen i tabell 1 och när patienter har stabiliserats på veckobehandling (efter fyra veckor eller mer, när detta är möjligt).

Att byta från sublinguala buprenorfinläkemedel till Buvidal

Patienter som behandlats med sublinguallt buprenorfin kan övergå direkt till veckodosering eller månadsdosering av Buvidal, med en början dagen efter den sista sublinguala behandlingsdosen med dagligt buprenorfin i enlighet med dosrekommendationerna i tabell 1. Noggrannare övervakning av patienter rekommenderas under doseringsperioden efter bytet.

Tabell 1. Konventionellt sublinguallt buprenorfin i dagliga behandlingsdoser och rekommenderade motsvarande vecko- och månadsdoser av Buvidal		
Dos med dagligt sublinguallt buprenorfin	Veckodos av Buvidal	Månadsdos av Buvidal
2-6 mg	8 mg	
8-10 mg	16 mg	64 mg
12-16 mg	24 mg	96 mg
18-24 mg	32 mg	128 mg
26-32 mg		160 mg

Patienter kan övergå direkt från sublinguallt buprenorfin 26-32 mg till månadsdosering av Buvidal 160 mg, med noggrann övervakning under doseringsperioden efter bytet.

Dosen buprenorfin i mg kan skilja sig mellan olika sublinguala läkemedel, vilket måste tas i beaktande för varje enskilt läkemedel.

Buvidals farmakokinetiska egenskaper beskrivs i avsnitt Farmakokinetik.

Underhållsbehandling och dosjusteringar

Buvidal kan administreras varje vecka eller varje månad. Dosen kan ökas eller minskas och patienten kan byta mellan veckodos och månadsdos av läkemedlet enligt patientens individuella behov och den behandlande läkarens kliniska bedömning enligt rekommendationerna i tabell 1. Efter byte kan patienter behöva noggrannare övervakning. Bedömningen av långsiktig behandling är baserad på 48 veckors data.

Extrados

Högst en extra dos med Buvidal på 8 mg får administreras vid ett oplanerat besök mellan ordinarie regelbundna vecko- och månadsdoser, beroende på den individuella patientens tillfälliga behov.

Den maximala dosen per vecka för patienter som står på veckobehandling med Buvidal är 32 mg, med en ytterligare dos på 8 mg. Den maximala dosen per månad för patienter som står på månadsbehandling med Buvidal är 160 mg.

Missade doser

För att undvika missade doser kan veckodosen administreras upp till 2 dagar före eller efter tidpunkten för veckodosering, och månadsdosen kan administreras upp till 1 vecka innan eller efter tidpunkten för månadsdosering.

Om en dos missas ska nästa dos administreras så snart som det är praktiskt möjligt.

Utsättning av behandling

Om behandling med Buvidal avbryts måste läkemedlets egenskaper avseende förlängd frisättning och eventuella abstinenssymptom som upplevs av patienten övervägas, se avsnitt Varningar och försiktighet. Om patienten byter till behandling med sublinguallt buprenorfin ska detta ske en vecka efter den senaste veckodosen eller en månad efter den senaste månadsdosen med Buvidal enligt rekommendationerna i tabell 1.

Särskilda populationer

Äldre

Effekten och säkerheten med buprenorfin hos äldre patienter > 65 år har inte fastställts. Ingen doseringsrekommendation kan ges.

I allmänhet är den rekommenderade dosen för äldre patienter med normal njurfunktion samma som för yngre vuxna patienter med normal njurfunktion. Eftersom äldre patienter kan ha nedsatt njur-/leverfunktion kan emellertid en dosjustering vara nödvändig (se nedan).

Nedsatt leverfunktion

Buprenorfin ska användas med försiktighet hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt Farmakokinetik).

Buprenorfin är kontraindicerat hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt Kontraindikationer).

Nedsatt njurfunktion

Dosen buprenorfin behöver inte justeras för patienter med nedsatt njurfunktion. Försiktighet rekommenderas vid dosering av patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) (se avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakokinetik).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för buprenorfin för barn och ungdomar under 16 år har inte fastställts (se avsnitt Varningar och försiktighet). Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Buvidal är endast avsett för subkutan administrering. Injektion ska ske långsamt och fullständigt i subkutan vävnad i olika områden (skinka, lår, buk eller överarm) förutsatt att det finns tillräckligt med subkutan vävnad. Varje område kan ha flera injektionsställen. Injektionsställen ska roteras för både vecko- och månadsinjektionerna. En minimitid på 8 veckor bör gå innan ett tidigare använt injektionsställe används på nytt för veckodosen. Det finns inga kliniska data som stöder återinjektion av månadsdosen på samma injektionsställe. Det är inte troligt att detta utgör ett säkerhetsbekymmer. Beslutet att återinjicera på samma injektionsställe bör också vägledas av de behandlande läkarnas kliniska bedömning. Administrerad dos ska ges som en enda injektion och inte delas upp. Dosen får inte administreras intravaskulärt (intravenöst), intramuskulärt eller intradermalt (i huden) (se avsnitt Varningar och försiktighet). Se avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering för administreringsinstruktioner.

Varningar och försiktighet

Administrering

Noggrann försiktighet måste iakttas för att undvika oavsiktlig injektion av Buvidal. Dosen får inte administreras intravaskulärt (intravenöst), intramuskulärt eller intradermalt.

Intravaskulär, såsom en intravenös, injektion kan utgöra en risk för allvarlig skada eftersom Buvidal bildar en fast massa vid kontakt med kroppsvätskor, vilket potentiellt skulle kunna orsaka skada på blodkärl, blockering av kärlet eller tromboemboliska händelser.

För att minimera risken för felanvändning, missbruk och felaktig distribuering ska lämpliga försiktighetsåtgärder vidtas vid förskrivning och administrering av buprenorfin. Hälso- och sjukvårdspersonal ska administrera Buvidal direkt till patienten. Patienters användning i hemmet eller självadministrering av produkten är inte tillåtet. Alla eventuella försök att ta bort depån ska övervakas under behandlingen.

Depåegenskaper

Läkemedlets depåegenskaper ska övervägas under behandling, inklusive vid insättning och utsättning (se avsnitt Dosering). I synnerhet patienter som får samtidig behandling med andra läkemedel och/eller med samsjukdom/samtidig sjukdom ska övervakas för tecken och symptom på toxicitet, överdos eller abstinens på grund av ökade eller minskade nivåer av buprenorfin (se avsnitt Interaktioner och Farmakokinetik).

Andningsdepression

Ett antal dödsfall på grund av andningsdepression har rapporterats hos patienter som behandlats med buprenorfin, i synnerhet när buprenorfin använts i kombination med bensodiazepiner (se avsnitt Interaktioner) eller när buprenorfin inte använts enligt ordination. Dödsfall har även rapporterats i samband med samtidigt intag av buprenorfin och andra dämpande substanser som alkohol, gabapentinoider (till exempel pregabalin och gabapentin) (se avsnitt Interaktioner) eller andra opioider.

Buprenorfin ska användas med försiktighet hos patienter med respiratorisk insufficiens (t.ex. kroniskt obstruktiv lungsjukdom, astma, cor pulmonale, minskad respiratorisk reserv, hypoxi, hyperkapni, befintlig andningsdepression eller kyfoskolios).

Buprenorfin kan orsaka allvarlig, eventuellt dödlig, andningsdepression hos barn och icke-opioidberoende personer vid oavsiktlig eller avsiktlig användning.

CNS-depression

Buprenorfin kan orsaka dåsighet, särskilt när det tas i kombination med alkohol eller centralt dämpande substanser som till exempel bensodiazepiner, lugnande läkemedel, sedativa läkemedel, gabapentinoider eller hypnotiska läkemedel (se avsnitt Interaktioner och Trafik).

Beroende

Buprenorfin är en partiell agonist till μ -opioidreceptorn och kronisk administrering kan ge opioidberoende.

Serotonergt syndrom

Samtidig administrering av Buvidal och andra serotonerga läkemedel såsom MAO-hämmare, selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), serotonin- och noradrenalin återupptagshämmare (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.

Hepatit och leverpåverkan

Leverfunktionstester vid baslinjen samt hepatitserologi rekommenderas innan behandlingen inleds. Patienter med positiv hepatitserologi som samtidigt behandlas med vissa andra läkemedel (se avsnitt Interaktioner) och/eller har leversjukdom löper en högre risk för leverskada. Regelbunden övervakning av leverfunktionen rekommenderas.

Fall av akut leverskada har rapporterats hos opioidberoende patienter både i kliniska studier och i biverkningsrapporter efter marknadsintroduktion av läkemedel som innehåller buprenorfin. Spektrumet av avvikelser sträcker sig från övergående asymptomatiska ökningar av levertransaminaser till fallrapporter om cytolytisk hepatit, leversvikt, levernekros, hepatorenalt syndrom, hepatisk encefalopati och dödsfall. I många fall kan

närvaron av redan befintliga leverenzymavvikelser, genetisk sjukdom, virusinfektioner med hepatit B eller hepatit C, alkoholmissbruk, anorexi, samtidig användning av andra potentiella levertoxiska läkemedel samt pågående injektionsmissbruk av droger ha haft en orsakande eller bidragande roll. Dessa underliggande faktorer måste beaktas innan buprenorfin förskrivs samt under behandling. När leverpåverkan misstänks måste ytterligare biologisk och etiologisk utvärdering göras. Beroende på vad man upptäcker kan Buvidal eventuellt behöva sättas ut. Övervakning utöver vecko-och månadsbehandlingen kan behövas. Om behandling fortsätter ska leverfunktionen följas noggrant.

Framkallande av opioidabstinenssyndrom

När behandling med buprenorfin inleds är det viktigt att vara medveten om den partiella agonistiska profilen för buprenorfin. Buprenorfinläkemedel har framkallat abstinenssymptom hos opioidberoende patienter när de ges tidigare än då agonisteffekter orsakade av senaste användningen av opioider eller opioidmissbruk avklingat. För att undvika att framkalla abstinens måste insättande göras när objektiva tecken och symptom på lätt till måttlig abstinens uppvisas (se avsnitt Dosering). Avbruten behandling kan leda till ett abstinenssyndrom som kan ha fördröjd debut.

Nedsatt leverfunktion

Buprenorfin metaboliseras i stor utsträckning i levern. Patienter med måttligt nedsatt leverfunktion ska övervakas för tecken och symptom på framkallad opioidabstinens, toxicitet eller

överdosering orsakad av ökade nivåer av buprenorfin. Buprenorfin ska användas med försiktighet till patienter med måttlig leverfunktionsnedsättning (se avsnitt Dosering och Farmakokinetik). Leverfunktionen ska övervakas regelbundet under behandlingen. Buprenorfin är kontraindicerat till patienter med svår leverfunktionsnedsättning (se avsnitt Kontraindikationer).

Nedsatt njurfunktion

Metaboliter av buprenorfin ackumuleras hos patienter med njursvikt. Försiktighet rekommenderas vid dosering av patienter med svår nedsättning av njurfunktionen (kreatininclearance < 30 ml/min), se avsnitt Dosering och Farmakokinetik.

Förlängt QT

Försiktighet bör iakttas när Buvidal ges tillsammans med andra läkemedel som förlänger QT-intervallet och hos patienter med en anamnes på långt QT-syndrom eller andra riskfaktorer för förlängd QT-tid.

Hantering av akut smärta

För att hantera akut smärta under fortsatt användning av Buvidal kan en kombination av opioider med hög my-receptoraffinitet (t.ex. fentanyl), icke-opioida smärtstillande läkemedel och regional anestesi bli nödvändig. Titrering av orala eller intravenösa kortverkande smärtlindrande opioider (morfin med omedelbar frisättning, oxikodon eller fentanyl) till önskad smärtlindrande effekt hos patienter som behandlas med Buvidal kan kräva högre doser. Patienter ska övervakas under behandling.

Användning hos barn och ungdomar

Säkerhet och effekt för buprenorfin för barn och ungdomar under 16 år har inte fastställts (se avsnitt Dosering). På grund av begränsad mängd data för ungdomar (i åldern 16 eller 17 år) ska patienter i denna åldersgrupp övervakas noggrant under behandlingen.

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.

Klasseffekter

Opioider kan orsaka ortostatisk hypotension.

Opioider kan öka trycket i cerebrospinalvätskan, vilket kan orsaka krampanfall. Opioider bör därför användas med försiktighet hos patienter med huvudskador, intrakraniella skador, eller under andra omständigheter där det cerebrospinala trycket kan öka, eller om patienten tidigare drabbats av krampanfall.

Opioider bör användas med försiktighet hos patienter med hypotension, prostatahypertrofi eller stenosis i urinröret.

Opioidinducerad mios, förändringar av medvetandenivån eller förändringar av smärtförmågan som symptom på sjukdom kan

försvåra utvärderingen av patienten eller dölja diagnos eller det kliniska förloppet av samtidiga sjukdomar.

Opioider bör användas med försiktighet hos patienter med myxödem, hypotyreos eller adrenokortikal insufficiens (t.ex. Addisons sjukdom).

Opioider har visat sig öka trycket i koledokus och bör användas med försiktighet hos patienter med funktionsstörningar i gallgångarna.

Latex

Inget naturgummi eller latex används i formuleringen av nålskyddet. Förekomsten av försumbara spår kan dock inte uteslutas. En potentiell risk för allergiska reaktioner hos latexkänsliga individer kan därför inte helt uteslutas.

Interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts med Buvidal.

Buprenorfin ska användas med försiktighet när det ges tillsammans med:

- naltrexon och nalmefen: Dessa är opioidantagonister som kan blockera de farmakologiska effekterna av buprenorfin. Hos opioidberoende patienter som får behandling med buprenorfin kan naltrexon framkalla ett plötsligt utbrott av långvariga och intensiva opioida abstinensbesvär. Hos patienter som får behandling med naltrexon kan de avsedda terapeutiska effekterna av buprenorfinadministrering blockeras av naltrexon.

- alkoholhaltiga drycker eller mediciner som innehåller alkohol, då alkohol ökar den sedativa effekten av buprenorfin (se avsnitt Trafik).
- bensodiazepiner: Denna kombination kan leda till dödsfall på grund av andningsdepression av centralt ursprung. Doseringar måste därför övervakas noga och denna kombination måste undvikas i fall där det finns en risk för missbruk. Patienter bör varnas om att det är extremt farligt att självadministrera icke-ordinerade bensodiazepiner samtidigt som man tar det här läkemedlet och bör också förmanas om att endast använda bensodiazepiner samtidigt med denna produkt om så ordinerats av deras läkare (se avsnitt Varningar och försiktighet).
- gabapentinoider: Denna kombination kan leda till dödsfall på grund av andningsdepression. Doseringar måste därför övervakas noga och denna kombination måste undvikas i fall där det finns en risk för missbruk. Patienter bör varnas för att använda gabapentinoider (till exempel pregabalin och gabapentin) samtidigt som de använder detta läkemedel och endast på det sätt som de anvisats av sin läkare (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).
- andra centralt dämpande substanser: Andra opioidderivat (t.ex. metadon, analgetika och hostdämpande läkemedel), vissa antidepressiva läkemedel, sederande H₁-receptorantagonister, barbiturater, anxiolytika utöver

bensodiazepiner, antipsykotika, klonidin och relaterade substanser. Dessa kombinationer ökar dämpningen av det centrala nervsystemet. Den reducerade vakenhetsgraden kan göra att framförande av fordon och användning av maskiner blir riskfylld (se avsnitt Trafik).

- opioida analgetika: Det kan vara svårt att ge adekvat smärtlindring när en fullständig opioidagonist administreras till patienter som får buprenorfin. Det finns också en risk för överdosering av en fullständig agonist, särskilt vid försök att hantera buprenorfinets delvis agonistiska effekter eller när plasmanivåerna av buprenorfin minskar (se avsnitt Varningar och försiktighet).
- Buprenorfin metaboliseras primärt av CYP3A4 till norbuprenorfin. Interaktion med samtidigt administrerade inducerare eller hämmare har fastställts i studier med transmukosalt och transdermalt buprenorfin. Buprenorfin metaboliseras också till buprenorfin-3 β -glukuronid av UGT1A1.
 - CYP3A4-hämmare kan hämma metabolismen av buprenorfin, vilket leder till ökad C_{max} och AUC av buprenorfin och norbuprenorfin. Buvidal undviker första-passageeffekter och CYP3A4-hämmare (t.ex. proteashämmare som ritonavir, nelfinavir eller indinavir, antifungala azoler som ketokonazol eller itraconazol, eller makrolida antibiotika) förväntas ha mindre effekt på buprenorfinmetabolismen när de administreras tillsammans med Buvidal jämfört med när de administreras tillsammans med sublinguallt buprenorfin. Vid byte från sublinguallt buprenorfin till Buvidal kan patienter behöva övervakas för att säkerställa att buprenorfinnivåerna i plasma är adekvata.
Patienter som redan står på Buvidal och som påbörjar

behandling med CYP3A4-hämmare ska behandlas med veckodosering av Buvidal och övervakas för tecken och symptom på överbehandling. Motsatt gäller att om en patient samtidigt behandlas med Buvidal och en CYP3A4-hämmare och slutar ta CYP3A4-hämmaren ska patienten övervakas för abstinenssymptom (se avsnitt Varningar och försiktighet).

- CYP3A4-inducerare kan inducera metabolismen av buprenorfin, vilket leder till minskade nivåer av buprenorfin. Buvidal undviker första-passageeffekter och CYP3A4-inducerare (t.ex. fenobarbital, karbamazepin, fenytoin eller rifampicin) förväntas ha mindre effekt på buprenorfinmetabolism när de administreras tillsammans med Buvidal jämfört med när de administreras tillsammans med sublinguallt buprenorfin. Vid byte från sublinguallt buprenorfin till Buvidal kan patienter behöva övervakas för att säkerställa att buprenorfinnivåerna i plasma är adekvata. Patienter som redan står på Buvidal och som påbörjar behandling med CYP3A4-inducerare ska behandlas med veckodosering av Buvidal och övervakas för tecken och symptom på abstinens. Motsatt gäller att om en patient samtidigt behandlas med Buvidal och en CYP3A4-inducerare och slutar ta CYP3A4-induceraren ska patienten övervakas för överbehandling.
- UGT1A1-hämmare kan påverka den systemiska exponeringen av buprenorfin.
- monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare eller MAOI): Kan framkalla förstärkt effekt av opioider baserat på erfarenheter av morfin.

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användning av buprenorfin i gravida kvinnor. Djurstudier talar inte för reproduktionstoxicitet (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Buprenorfin bör endast ges under graviditeten om den potentiella fördelen uppväger den potentiella risken för fostret.

I slutet av graviditeten kan buprenorfin framkalla andningsdepression hos det nyfödda barnet även efter en kort behandlingsperiod. Långtidsbehandling under de tre sista månaderna av graviditeten kan orsaka abstinenssyndrom hos det nyfödda barnet (t.ex. hypertoni, neonatal tremor, neonatal agitation, myoklonus eller konvulsioner). Syndromet är generellt sett fördröjt från flera timmar till flera dagar efter födseln.

På grund av den långa halveringstiden för buprenorfin bör övervakning av det nyfödda barnet under flera dagar efter födseln övervägas för att förebygga risken för andningsdepression eller abstinenssyndrom hos nyfödda.

Amning

Buprenorfin och dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk och Buvidal ska användas med försiktighet under amning.

Fertilitet

Det finns inga eller begränsad mängd data om effekter av buprenorfin på fertilitet hos människa.

Några effekter av buprenorfin på fertilitet hos djur har inte setts (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Trafik

Buprenorfin har mindre till måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner när det ges till opioidberoende patienter. Buprenorfin kan orsaka dåsighet, yrsel eller nedsatt tankeförmåga, särskilt under behandlingens insättande och under dosjustering. Om det används tillsammans med alkohol eller centralt dämpande substanser kan effekten sannolikt bli mer uttalad (se avsnitt Varningar och försiktighet. och 4.5).

Patienter bör varnas om att inte framföra fordon eller använda farliga maskiner medan han eller hon tar detta läkemedel, tills det är känt hur han eller hon påverkas av läkemedlet. En individuell rekommendation bör ges av behandlande vårdgivare.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligast rapporterade biverkningarna av buprenorfin är huvudvärk, illamående, överdriven svettning, sömnlöshet, abstinensbesvär och smärta.

Lista över biverkningar i tabellform

Tabell 2 visar biverkningar som rapporterats för buprenorfin, inklusive Buvidal. Följande termer och frekvenser används: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga

($\geq 1/1000$, $< 1/100$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 2. Biverkningar listade enligt organsystem				
Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer		Infektion Influensa Faryngit Rinit	Cellulit på injektionsstället	
Blodet och lymfsystemet		Lymfadenopati		
Immunsystemet		Överkänslighet		
Metabolism och nutrition		Minskad aptit		
Psykiska störningar	Sömnlöshet	Ångest Agitation Depression Fientlighet Nervositet Onormala tankar Paranoia Medicinskt beroende		Hallucinationer Eufori
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Somnolens Yrsel Migrän Parestesi Synkope		

Tabell 2. Biverkningar listade enligt organsystem				
Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
		Tremor Hypertoni Talstörningar		
Ögon		Sjukdomar i det tårbildande systemet Mydriasis Mios		
Öron och balansorgan			Yrsel (vertigo)	
Hjärtat		Hjärtklappning		
Blodkärl		Vasodilatation Hypotoni		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Hosta Dyspné Gäspningar Astma Bronkit		
Magtarmkanalen	Illamående	Förstoppning Kräkningar Buksmärtor Flatulens Dyspepsi Muntorrhet		

Tabell 2. Biverkningar listade enligt organsystem				
Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
		Diarré Magtarmkanal-besvär		
Lever och gallvägar			Ökat alaninaminotransferas Ökat aspartataminotransferas Ökade leverenzymerna	
Hud och subkutan vävnad		Utslag Klåda Urtikaria	Makulärt utslag	Erytem
Muskuloskeletalsystemet och bindväv		Artralgi Ryggsmärtor Myalgi Muskelspasmer Nacksmärtor Skelettsmärter		
Njurar och urinvägar				Urinretention
		Dysmenorré		

Tabell 2. Biverkningar listade enligt organsystem				
Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Reproduktions-organ och bröstkörtel				
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrations-stället	Överdriven svettning Abstinens-syndrom Smärtor	Smärta på injektionsstället Klåda på injektionsstället Erytem på injektionsstället Svullnad på injektionsstället Reaktioner på injektionsstället Förhårdnad på injektionsstället Knöl på injektionsstället Perifert ödem	Inflammation på injektionsstället Blåmärken på injektionsstället Urtikaria på injektionsstället	Abscess på injektionsstället Ulceration på injektionsstället Nekros på injektionsstället

Tabell 2. Biverkningar listade enligt organsystem				
Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
		Asteni Sjukdomskänsla Pyrexia Frossa Abstinenssyndrom hos nyfödda Bröstsmärtor		
Undersökningar		Avvikande leverfunktionsvärden		
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer			Yrsel i samband med undersökning	

Beskrivning av utvalda biverkningar

Reaktioner på injektionsstället

I den dubbelblinda, fas 3-effektstudien observerades biverkningar relaterade till injektionsstället hos 36 (16,9 %) av de 213 patienterna (5 % av de administrerade injektionerna) i den behandlingsgrupp som fick Buvidal. De vanligaste biverkningarna var smärta på injektionsstället (8,9 %), klåda på injektionsstället (6,1 %) och erytem på injektionsstället (4,7 %). Reaktionerna på

injektionsstället var alla lätta eller måttliga i svårighetsgrad och de flesta reaktioner var övergående.

Biverkningar relaterade till reaktioner på injektionsstället såsom abscess, ulceration och nekros har rapporterats efter marknadsintroduktion av Buvidal.

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

Överdoser

Symptom

Andningsdepression till följd av dämpning av centrala nervsystemet är det huvudsakliga symptom som kräver behandling vid överdos med buprenorfin, eftersom det kan leda till andningsstillestånd och död. Preliminära symptom på överdosering kan också vara överdriven svettning, somnolens, amblyopi, mios, hypotension, illamående, kräkningar och/eller talstörningar.

Behandling

Allmänna stödjande åtgärder ska sättas in, inklusive noggrann övervakning av patientens respiratoriska och kardiella status. Symptomatisk behandling av andningsdepression efter allmänna intensivvårdande åtgärder ska sättas in. Öppna luftvägar och andningshjälp eller ventilationskontroll måste säkerställas. Patienten ska flyttas till en miljö där fullständiga resurser för återupplivning finns tillgängliga. Om patienten kräks måste försiktighetsåtgärder vidtas för att förhindra aspiration.

Användning av en opioidantagonist (dvs. naloxon) rekommenderas trots den måttliga effekt den kan ha för att häva andningssymptomen orsakade av buprenorfin jämfört med dess effekt på opioider med fullständig agonistisk effekt.

Den långa verknings tiden för buprenorfin och den förlängda frisättningen i samband med Buvidal bör beaktas när det ska beslutas om hur lång behandlingstid som behövs för att häva effekterna vid en överdos, (se avsnitt Varningar och försiktighet). Naloxon kan ha en snabbare clearance än buprenorfin, vilket möjliggör att tidigare kontrollerade överdossymptom för buprenorfin återkommer.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Buprenorfin är en partiell opioidagonist/antagonist som binder till μ (μ) och κ (kappa) opioida receptorer i hjärnan. Dess verksamhet inom opioid underhållsbehandling tillskrivs den långsamma reversibla kopplingen till μ -opioida receptorer, som under en

förlängd period kan minimera drogbehovet hos patienter med ett opioidberoende.

Takeffekten hos opioidagonister observerades i kliniskt farmakologiska studier hos opioidberoende personer.

Klinisk effekt

Effekt och säkerhet med Buvidal vid behandling av opioidberoende fastställdes i en pivotal, randomiserad, dubbelblind, dubbel-dummy, aktivt kontrollerad, fas 3-studie med flexibel dosering hos patienter med måttligt till svårt opioidberoende. I studien randomiserades 428 patienter till en av två behandlingsgrupper. Patienterna i Buvidalgruppen (n = 213) fick veckoinjektioner (16 mg till 32 mg) under de första 12 veckorna åtföljt av månadsinjektioner (64 mg till 160 mg) under de sista 12 veckorna, plus dagliga doser med sublinguala placebotabletter under hela behandlingsperioden. Patienterna i den sublinguala buprenorfin/naloxon-gruppen (n = 215) fick placeboinjektioner veckovis under de första 12 veckorna och månadsvis under de sista 12 veckorna, plus dagliga sublinguala tabletter med buprenorfin/naloxon under hela behandlingsperioden (8 mg till 24 mg under de första 12 veckorna och 8 mg till 32 mg under de sista 12 veckorna). Under de 12 veckorna med månadsinjektioner kunde patienter i båda grupperna få en extra veckodos med Buvidal 8 mg en gång per månad vid behov. Patienter kom på 12 veckovisa besök under de 12 första veckorna och 6 besök under de sista 12 veckorna (3 planerade månatliga besök och 3 slumpmässiga urintoxikologibesök). Vid varje besök undersöktes resultatmått med avseende på effekt och säkerhet.

Av de 428 randomiserade patienterna slutförde 69,0 % (147/213) av patienterna i Buvidal-behandlingsgruppen och 72,6 % (156/215) av patienterna i den sublinguala buprenorfin/naloxon-behandlingsgruppen den 24 veckor långa behandlingsperioden.

Studien uppfyllde det primära effektmåttet av non-inferiority i genomsnittligt procentuellt antal urinprover som var negativa för droger under behandlingsveckorna 1 till 24 för Buvidal-gruppen jämfört med gruppen som fick sublinguallt buprenorfin/naloxon (tabell 3).

Superioritet för Buvidal jämfört med sublinguallt buprenorfin/naloxon uppfylldes (förspecificerad testordning) för det sekundära effektmåttet kumulativ fördelningsfunktion (cumulative distribution function, CDF) för det procentuella antalet opioidnegativa urinprover under behandlingsveckorna 4 till 24 (tabell 3).

Tabell 3. Effektvvariabler i en pivotal, randomiserad, dubbelblind, dubbel-dummy, aktivt kontrollerad, fas 3-studie med flexibel dosering hos patienter med måttligt till svårt opioidberoende					
Effektvariabel	Statistik	Buvidal	SL BPN/NX	Behandlingsgsskillnad (%)^a (95 % KI)	P-värde
Procentuellt antal negativa urinprover för opioider	N	213	215		
	LS mean (%) (SE)	35,1 (2,48)	28,4 (2,47)	6,7	<0,001
	95 % KI	30,3 - 40,0	23,5 - 33,3	-0,1 - 13,6	
	N	213	215		

CDF av det procentuel la antalet urinprover negativa för opioide r under vecka 4-24	Median	26,7	6,7	-	0,008 ^b
--	--------	------	-----	---	--------------------

CDF = kumulativ fördelningsfunktion, KI = konfidensintervall, SE = standardfel, SL BPN/NX = sublinguallt buprenorfin/naloxon

^a Skillnad = Buvidal - SL BPN/NX.

^b P-värdet var för superioritet

En långtids, öppen, fas 3-säkerhetsstudie med flexibel dosering av vecko- och månadsinjektioner av Buvidal under 48 veckor genomfördes. Studien rekryterade totalt 227 patienter med måttligt till svårt opioidberoende, varav 190 patienter byttes över från sublinguallt buprenorfin (med eller utan naloxon) medan 37 patienter inte tidigare hade fått buprenorfinbehandling. Under den 48 veckor långa behandlingsperioden kunde patienter byta mellan vecko- och månadsinjektioner med Buvidal och mellan doser (8 mg till 32 mg veckodos av Buvidal och 64 mg till 160 mg månadsdos av Buvidal) enligt läkarens kliniska bedömning.

För patienter som byttes över från sublinguallt buprenorfin var det procentuella antalet patienter med negativa urinprover för opioider 78,8 % vid baslinjen och 84,0 % i slutet av den 48 veckor långa behandlingsperioden. För patienter som inte fått buprenorfinbehandling tidigare var det procentuella antalet

patienter med negativa urinprover för opioider 0,0 % vid baslinjen och 63,0 % i slutet av den 48 veckor långa behandlingsperioden. Totalt slutförde 156 patienter (68,7 %) den 48 veckor långa behandlingsperioden.

Farmakokinetik

Buvidal månadsbehandling

Absorption

Efter injektion ökar plasmakoncentrationen av buprenorfin med en mediantid till plasmakoncentration ($t_{\max}$) på 6–10 timmar. Buvidal har fullständig absolut biotillgänglighet. Jämviktskoncentrations- (steady state-) exponering uppnås vid den fjärde månadsdosen.

Dosproportionella ökningar vid generell exponering observeras i dosintervallet 64 mg till 160 mg.

Distribution

Den uppenbara distributionsvolymen för buprenorfin är ungefär 1 900 l. Buprenorfin är till ungefär 96 % proteinbundet, huvudsakligen till alfa- och betaglobulin.

Metabolism och eliminering

Buprenorfin metaboliseras oxidativt genom 14-N-dealkylering till N-desalkyl-buprenorfin (kallas även norbuprenorfin) via cytokrom

P450 CYP3A4 och genom glukurokonjugering av modermolekylen och den dealkylerade metaboliten. Norbuprenorfin är en μ -opioidagonist med svag egenaktivitet.

Subkutan administrering av Buvidal leder till signifikant lägre plasmakoncentrationer av norbuprenorfinmetaboliten jämfört med administrering av sublinguallt buprenorfin, på grund av undvikande av första-passagemetabolism.

Eliminering av buprenorfin från Buvidal är frisättningsfrekvensbegränsat med en slutlig halveringstid som varierar från 19 till 25 dagar.

Buprenorfin elimineras primärt i fekalier genom gallutsöndring av de glukuronkonjugerade metaboliterna (70 %) och resten elimineras via urinen. Total clearance av buprenorfin är ungefär 68 l/h.

Särskilda populationer

Äldre

Inga farmakokinetiska data finns tillgängliga för äldre patienter (>65 år).

Nedsatt njurfunktion

Renal eliminering spelar en relativt liten roll ($\approx 30\%$) för buprenorfins totala clearance. Det krävs inga dosjusteringar baserade på njurfunktion, men försiktighet rekommenderas vid dosering till patienter med svår nedsättning av njurfunktionen (se avsnitt Dosering och Varningar och försiktighet).

Nedsatt leverfunktion

Tabell 4 sammanfattar resultaten från en klinisk studie där exponering för buprenorfin fastställdes efter administrering av en sublingual tablett med buprenorfin/naloxon 2,0/0,5 mg till friska försökspersoner och till patienter med varierande grad av nedsatt leverfunktion.

Tabell 4. Effekten av nedsatt leverfunktion (relativ förändring jämfört med friska försökspersoner) på farmakokinetiska parametrar för buprenorfin efter sublingual administrering med buprenorfin/naloxon (2,0/0,5 mg) till friska försökspersoner och till patienter med varierande grad av nedsatt leverfunktion			
Farmakokinetisk parameter	lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A) (n = 9)	måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B) (n = 8)	allvarligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) (n = 8)
Buprenorfin			
$C_{\max}$	1,2-faldig ökning	1,1-faldig ökning	1,7-faldig ökning
AUC_{last}	Liknande med kontroll	1,6-faldig ökning	2,8-faldig ökning

Sammantaget ökade plasmaexponeringen av buprenorfin cirka 3-faldigt hos patienter med svår leverfunktionsnedsättning (se avsnitt Dosering, Kontraindikationer och Varningar och försiktighet).

Pediatriisk population

Inga farmakokinetiska data för barn (yngre än 18 år) finns tillgängliga. Simulerade data för buprenorfinexponering hos i

ungdomar i åldern 16 år, visar lägre $C_{\max}$ och AUC jämfört med observerade värden hos vuxna för vecko- och månadsdoser av Buvidal.

Prekliniska uppgifter

Akut toxicitet för buprenorfin fastställdes hos möss och råttor efter peroral och parenteral (intravenös, intraperitoneal) administrering. Önskade effekter baserades på den kända farmakologiska aktiviteten för buprenorfin.

Buprenorfin visade låg vävnadstoxicitet och biokemisk toxicitet när beagle-hundar fick subkutana doser under en månad, rhesusapor perorala doser under en månad och råttor och babianer intramuskulära doser under sex månader.

Efter teratologi- och fortplantningstoxicitetsstudier med råttor och kaniner genom intramuskulär administration drogs slutsatsen att buprenorfin inte är fostertoxiskt eller teratogent och inte har markerade effekter på avvänjningspotentialen. Hos råttor sågs inga oönskade effekter på fertilitet i allmän fortplantningsfunktion. Studier av kronisk toxicitet hos råtta och hund i den formulering som används för Buvidal visade inga speciella faror för människor.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Buvidal 64 mg injektionsvätska, depotlösning

En förfylld spruta innehåller 64 mg buprenorfin

Buvidal 96 mg injektionsvätska, depotlösning

En förfylld spruta innehåller 96 mg buprenorfin

Buvidal 128 mg injektionsvätska, depotlösning

En förfylld spruta innehåller 128 mg buprenorfin

Buvidal 160 mg injektionsvätska, depotlösning

En förfylld spruta innehåller 160 mg buprenorfin

Förteckning över hjälpämnen

Sojabönsfosfatidylkolin

Glyceroldioleat

N-metylpyrrolidon

Blandbarhet

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel.

Miljöpåverkan

Buprenorfin

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:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot 47.31 \cdot (100 - 0)$$

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 = $10 \cdot 10^6$

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)

$$\text{PEC} = 0.0064 \mu\text{g/L}$$

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 $\mu\text{g/L}$.

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 glucuroconjugation 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; partition coefficient at pH 9 using slow-stirring method. Charles River Laboratories Den Bosch, Study No. 20186155

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

Särskilda anvisningar för destruktion

Viktig information

- Administrering ska ske i subkutan vävnad
- Intravaskulär, intramuskulär och intradermal administrering måste undvikas.
- Får ej användas om säkerhetssprutan är trasig eller om förpackningen skadats.
- Sprutans nålskydd kan innehålla latexgummi som kan orsaka allergiska reaktioner hos latexkänsliga individer.
- Hantera säkerhetssprutan försiktigt för att undvika stickskadorna från nålen. Säkerhetssprutan har en säkerhetsenhet som aktiveras i slutet av injektionen och täcker nålen. Ta inte bort nålskyddet från säkerhetssprutan förrän du är klar att ge injektionen. När nålskyddet är borttaget, försök inte att sätta tillbaka det på nålen.
- Släng den använda säkerhetssprutan direkt efter användning. Återanvänd inte säkerhetssprutan.

Se bipacksedeln för fullständiga användarinstruktioner.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Injektionsvätska, depotlösning.

Gulaktig till genomskinlig gul vätska.

Förpackningsinformation

Injektionsvätska, depotlösning 64 mg gulaktig till genomskinlig gul vätska

1 styck förfylld spruta, 4160:27, (F)

Injektionsvätska, depotlösning 96 mg gulaktig till genomskinlig gul vätska

1 styck förfylld spruta, 4160:27, (F)

Injektionsvätska, depotlösning 128 mg gulaktig till genomskinlig gul vätska

1 styck förfylld spruta, 4160:27, (F)

Injektionsvätska, depotlösning 160 mg gulaktig till genomskinlig gul vätska

1 styck förfylld spruta, 4160:27, (F)

Följande produkter har även parallelldistribuerade förpackningar:

Injektionsvätska, depotlösning 64 mg

Injektionsvätska, depotlösning 96 mg

Injektionsvätska, depotlösning 128 mg

Injektionsvätska, depotlösning 160 mg