

31. januar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Bunalict, sublinguale resoribletter**

**0. D.SP.NR.**

30525

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Bunalict

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver Bunalict 2 mg/0,5 mg sublingual resoriblet indeholder 2 mg buprenorphin (som hydrochlorid) og 0,5 mg naloxon (som hydrochloriddihydrat).

Hver Bunalict 8 mg/2 mg sublingual resoriblet indeholder 8 mg buprenorphin (som hydrochlorid) og 2 mg naloxon (som hydrochloriddihydrat).

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver Bunalict 2 mg/0,5 mg sublingual resoriblet indeholder 27,34 mg lactose (som monohydrat).

Hver Bunalict 8 mg/2 mg sublingual resoriblet indeholder 109,37 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Sublinguale resoribletter

Bunalict 2 mg/0,5 mg sublinguale resoribletter er hvide til råhvide, runde, bikonvekse, ikke-filmovertrukne tabletter, med en diameter på 6,5 mm med "N2" præget på den ene side og "↑" på den anden side.

Bunalict 8 mg/2 mg sublinguale resoribletter er hvide til råhvide, runde, bikonvekse, ikke-filmovertrukne tabletter, med en diameter på 10,5 mm med "N8" præget på den ene side og "↑" på den anden side.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Substitutionsbehandling for opioidafhængighed som led i en medicinsk, social og psykologisk behandling. Formålet med naloxon-bestanddelen er at modvirke intravenøst misbrug. Behandlingen retter sig mod voksne og unge over 15 år, som har indvilliget i at blive behandlet for deres afhængighed.

**4.2 Dosering og administration**

Behandling skal ske under overvågning af en læge, der har erfaring med behandling af opioidafhængighed/misbrug.

*Sikkerhedsforanstaltninger før administration af lægemidlet*

Følgende forhold bør klarlægges og afvejes inden behandlingsstart: opioidafhængighed (dvs. langtids- eller korttidsvirkende opioid), varigheden siden sidste brug af opioid og graden af opioidafhængighed. For at undgå udvikling af abstinenser bør buprenorphin/naloxon eller buprenorphin først administreres, når der optræder tydelige og objektive tegn på abstinenser (påvises f.eks. ved en score, der indikerer lette til moderate abstinenser på den validerede COWS *(Clinical Opioid Withdrawal Scale*).

* Hos heroinafhængige patienter eller patienter, der er afhængige af korttidsvirkende opioider, skal den første dosis buprenorphin/naloxon administreres, når der optræder tegn på abstinenser, dog mindst 6 timer efter, patienten sidst brugte opioider.
* Hos patienter i methadonbehandling skal methadondosis reduceres til maksimalt 30 mg/dag, inden behandling med buprenorphin/naloxon indledes. Methadons lange halveringstid skal tages i betragtning, når behandlingen med buprenorphin/naloxon indledes. Den første dosis buprenorphin/naloxon skal først administreres, når der optræder tegn på abstinenser, dog mindst 24 timer efter, patienten sidst anvendte methadon. Buprenorphin kan udløse abstinenssymptomer hos methadonafhængige patienter.

Dosering

*Indledende behandling (induktion)*

Den anbefalede startdosis til voksne og unge over 15 år er to Bunalict 2 mg/0,5 mg sublinguale resoribletter. Dette kan opnås med to Bunalict 2 mg/0,5 mg som en enkeltdosis, hvilket kan gentages op til to gange på dag 1 for at minimere unødvendige abstinenssymptomer og holde patienten i behandling.

I den indledende behandlingsperiode anbefales daglig overvågning af doseringen for at sikre korrekt sublingual placering af resoribletterne og for at overvåge, hvordan patienterne reagerer på behandlingen, som guide til effektiv dosistitrering i henhold til klinisk effekt.

*Dosisstabilisering og vedligeholdelsesbehandling*

Efter induktion af behandlingen på dag 1 skal patienten hurtigt stabiliseres på en tilstrækkelig vedlige­holdelsesdosis ved at titrere, så der opnås en dosis, der holder patienten i behandling og undertrykker opioidabstinenser og vejledes af genvurdering af patientens kliniske og psykologiske status. En maksimal daglig dosis på 24 mg buprenorphin som enkeltdosis bør ikke overskrides.

Under vedligeholdelsesbehandlingen kan det være nødvendigt periodisk at genstabilisere patienten på en ny vedligeholdelsesdosis som respons på patientens ændrede behov.

*Mindre end daglig dosering*

Når der er opnået en tilfredsstillende stabilisering, kan doseringshyppigheden nedsættes til en dobbelt dosis hver anden dag af den individuelt titrerede daglige dosis. For eksempel kan en patient, der er stabiliseret til at modtage en daglig dosis på 8 mg/2 mg buprenorphin modtage 16 mg/4 mg buprenorphin hver anden dag, uden nogen dosis på de mellemliggende dage. Hos nogle patienter, kan doseringshyppigheden nedsættes til 3 gange om ugen (for eksempel mandag, onsdag og fredag), når der er opnået tilfredsstillende stabilisering. Mandag og onsdag skal dosis være det dobbelte af den individuelt titrerede daglige dosis, og fredag skal dosis være det tredobbelte af den individuelt titrerede daglige dosis, uden nogen dosis på de mellemliggende dage. Dog bør den dosis, der gives en enkelt dag, ikke overskride 24 mg buprenorphin. Patienter, der kræver en titreret daglig dosis > 8 mg buprenorphin/dag, finder muligvis ikke denne dosering tilstrækkelig.

*Medicinsk afvænning*

Når der er opnået en tilfredsstillende stabilisering, kan doseringen med patientens samtykke trinvist nedsættes til en lavere vedligeholdelsesdosis. I enkelte gunstige tilfælde kan behandlingen afbrydes. Tilgængeligheden af den sublinguale resoriblet i doser på 2 mg/0,5 mg og 8 mg/2 mg giver mulighed for en trinvis nedsættelse af dosis. Hos patienter med behov for en lavere buprenorphindosis, kan der gives 0,4 mg buprenorphin sublingual resoriblet. Patienterne bør monitoreres i forbindelse med medicinsk afvænning på grund af faren for tilbagefald.

*Skift mellem buprenorphin og buprenorphin/naloxon*

Ved sublingual administration har buprenorphin/naloxon og buprenorphin sammenlignelige kliniske virkninger, og der kan skiftes mellem dem. Før der skiftes mellem buprenorphin/naloxon og buprenorphin skal den ordinerende læge og patienten imidlertid være enige om ændringen, og patienten skal overvåges i tilfælde af, at der opstår et behov for at genjustere dosis.

*Skift mellem sublingualresoriblet og film (hvor det er relevant)*

Patienter, der skifter mellem buprenorphin/naloxon sublinguale resoribletter og buprenorphin/naloxon film, skal startes på den samme dosis som for det tidligere administrerede lægemiddel. Dosisjusteringer kan imidlertid være nødvendige, når der skiftes mellem lægemidlerne. Da der potentielt er en større relativ biotilgængelighed for buprenorphin/naloxon film i forhold til buprenorphin/naloxon sublinguale resoribletter, skal patienter, der skifter fra sublinguale resoribletter til film overvåges for overdosering. Patienter, der skifter fra film til sublinguale resoribletter, skal overvåges for abstinenser eller andre indikationer på underdosering. Kliniske studier viser ikke konsekvent, at farmakokinetikken af buprenorphin/naloxon film svarer til de respektive doseringsstyrker af buprenorphin/naloxon sublinguale resoribletter samt til kombinationerne (se pkt. 5.2). Hvis der skiftes mellem buprenorphin/naloxon film og buprenorphin/naloxon sublinguale resoribletter, skal patienten overvåges i tilfælde af, at der opstår behov for at genjustere dosis. Det frarådes at kombinere forskellige formuleringer eller veksle mellem film og sublinguale resoribletter.

Særlige patientgrupper

*Ældre*

Der er ingen erfaringer med sikkerheden og virkningen af buprenorphin/naloxon hos ældre patienter over 65 år. Der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

*Nedsat leverfunktion*

Da buprenorphin/naloxons farmakokinetiske egenskaber kan være ændret hos patienter med nedsat leverfunktion, anbefales en lavere initialdosis og omhyggelig dosistitrering hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Buprenorphin/naloxon er kontraindiceret hos patienter med alvorligt nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3 og 5.2).

*Nedsat nyrefunktion*

Dosisjustering af buprenorphin/naloxon er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion. Forsigtighed tilrådes ved dosering til patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pædiatrisk population

Der er ingen erfaring med sikkerheden og virkningen af buprenorphin/naloxon hos børn under15 år. Der foreligger ingen data.

Administration

Læger skal informere deres patienter om, at sublingual indtagelse er den eneste effektive og sikre indgivelsesmåde for dette lægemiddel (se pkt. 4.4). Resoribletten skal anbringes under tungen, indtil den er helt opløst. Patienten må ikke synke eller indtage mad eller drikkevarer, før resoribletten er helt opløst.

En dosis består af flere Bunalict-resoribletter i forskellige styrker, som kan indtages samtidigt eller delt i to særskilte portioner. Den anden portion indtages umiddelbart efter, at den første portion er opløst.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Alvorlig respirationsinsufficiens
* Alvorligt nedsat leverfunktion
* Akut alkoholisme eller *delirium tremens*
* Samtidig administration af opioidantagonister (naltrexon, nalmefen) til behandling af alkohol- eller opioidafhængighed

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Forkert brug, misbrug og diversion

Buprenorphin kan bruges forkert eller misbruges på samme måde som andre opioider, legalt eller illegalt. Nogle af farerne ved forkert brug og misbrug er overdosis, spredning af blodbårne virusinfektioner eller lokaliserede og systemiske infektioner, respirations­depression og leverskader. Hvis andre end den tilsigtede patient misbruger buprenorphin, er der yderligere risiko for, at nye stofafhængige bruger buprenorphin som det primære stof til deres misbrug. Denne risiko kan forekomme, hvis den tilsigtede patient ulovligt distribuerer lægemidlet, eller hvis lægemidlet ikke er tilstrækkeligt sikret mod tyveri.

Sub-optimal behandling med buprenorphin/naloxon kan forårsage stofmisbrug hos patienten, hvilket kan føre til overdosering eller behandlingsophør. En patient, der er underdoseret med buprenorphin/naloxon, kan fortsætte med at reagere på ukontrollerede abstinenssymptomer med selvmedicinering med opioider, alkohol eller sedativa-hypnotika, som for eksempel benzodiazepiner.

For at minimere risikoen for forkert brug, misbrug og diversion skal lægen tage passende forholdsregler i forbindelse med ordinering og udlevering af buprenorphin, for eksempel ved at undlade at ordinere flere pakninger tidligt i behandlingsforløbet og ved at foretage klinisk monitorering i henhold til patientens behov i forbindelse med kontrolbesøgene.

Kombinationen af buprenorphin og naloxon i Bunalict har til hensigt at modvirke forkert brug og misbrug af buprenorphin. Intravenøst eller intranasalt misbrug af Bunalict forventes at være mindre sandsynligt end af buprenorphin alene, idet naloxonen i Bunalict kan udløse abstinenssymptomer hos personer, der er afhængige af heroin, methadon eller andre opioidagonister.

Søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser

Opioider kan forårsage søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser, herunder central søvnapnø (CSA) og søvnrelateret hypoxæmi. Opioidbrug øger risikoen for CSA på en dosisafhængig måde. Hos patienter, der udviser CSA, skal reduktion af den totale opioiddosis overvejes.

Respirationsdepression

Der er modtaget indberetning om en række dødsfald forårsaget af respirationsdepression, særligt når buprenorphin blev anvendt samtidigt med benzodiazepiner (se pkt. 4.5), eller når buprenorphin ikke blev brugt i henhold til lægens anvisninger. Der er også modtaget indberetning om dødsfald i forbindelse med samtidig administration af buprenorphin og andre beroligende midler, såsom alkohol eller andre opioider. Hvis buprenorphin administreres til ikke-opioidafhængige personer, som ikke er tolerante over for virkningerne af opioider, kan det medføre potentielt dødelig respirationsdepression.

Dette lægemiddel bør anvendes med forsigtighed hos patienter med astma eller respirationsinsufficiens (f.eks. kronisk obstruktiv lungesygdom, cor pulmonale, nedsat respiratorisk reserve, hypoxi, hyperkapni, eksisterende respirationsdepression eller kyfoskoliose (krumning af rygsøjlen, der potentielt kan medføre kortåndethed)).

Buprenorphin/naloxon kan forårsage alvorlig, eventuelt dødelig, respirationsdepression hos børn og ikke-afhængige personer i tilfælde af utilsigtet eller forsætlig indtagelse. Patienterne skal informeres om at opbevare blisterpakningen sikkert, aldrig at åbne en blister på forhånd, at opbevare dem utilgængeligt for børn og andre medlemmer af husstanden og ikke at tage medicinen foran børn.

Skadestuen skal kontaktes øjeblikkelig i tilfælde utilsigtet indtagelse eller ved mistanke herom.

CNS-depression

Buprenorphin/naloxon kan forårsage sløvhed, særligt ved samtidig indtagelse af alkohol eller CNS-supprimerende midler (såsom benzodiazepiner, beroligende midler, sedativa eller hypnotika, se pkt. 4.5 og 4.7).

Risiko ved samtidig anvendelse af sedativa som benzodiazepiner eller beslægtede lægemidler:

Samtidig anvendelse af Bunalict og sedativa som benzodiazepiner eller beslægtede lægemidler, kan resultere i sedation, respirationsdepression, koma og død. På grund af disse risici bør samtidig behandling med disse sedativa forbeholdes patienter, for hvem der ikke er alternative behandlingsmuligheder. Hvis der træffes beslutning om at ordinere Bunalict samtidig med sedativa, skal den lavest effektive dosis af de sederende lægemidler anvendes, og behandlingens varighed skal være så kort som muligt.

Patienterne skal følges nøje for tegn og symptomer på respirationsdepression og sedation. I den forbindelse anbefales det kraftigt, at informere patienter og sundhedspersonale om, at være opmærksomme på disse symptomer (se pkt. 4.5).

Serotoninsyndrom

Samtidig administration af buprenorphin/naloxon og andre serotonerge midler, f.eks. MAO-hæmmere, selektive serotoningenoptagelseshæmmere (SSRI’er), serotonin-noradrenalin-genoptagelseshæmmere (SNRI’er) eller tricykliske antidepressive stoffer kan medføre serotoninsyndrom, der er en potentielt livstruende tilstand (se pkt. 4.5).

Hvis samtidig behandling med andre serotonerge midler er klinisk indiceret, tilrådes det at overvåge patienten grundigt, især ved påbegyndelse af behandlingen og øgning af dosis.

Symptomer på serotoninsyndrom kan omfatte ændret mental status, autonom ustabilitet, neuromuskulære anomalier og/eller gastrointestinale symptomer.

Hvis der er mistanke om serotoninsyndrom, bør dosisreduktion eller behandlingsophør overvejes, afhængigt af symptomernes sværhedsgrad.

Afhængighed

Buprenorphin er en partiel agonist på µ (my)-opioidreceptoren, og kronisk administration fremkalder opioidafhængighed. Undersøgelser på dyr og klinisk erfaring har påvist, at buprenorphin kan forårsage afhængighed, men i mindre grad end en ren agonist som morphin.

Pludselig afbrydelse af behandlingen frarådes, da det kan forårsage forsinkede abstinenssymptomer.

Hepatitis og leverlidelser

Der er modtaget indberetning om akut leverskade hos opioidafhængige stofmisbrugere, både i kliniske studier og i bivirkningsrapporter efter markedsføring. Spektret af anomalier rækker fra forbigående asymptomatisk forhøjede levertransaminaser til rapporter om leversvigt, levernekrose, hepatorenalt syndrom, hepatisk encefalopati og død. I mange tilfælde kan eksisterende nedsat mitokondriefunktion (arvelig sygdom, leverenzym­anomalier, infektion med hepatitis B eller hepatitis C virus, alkoholmisbrug, anoreksi, samtidig behandling med andre potentielle hepatotoksiske lægemidler), og samtidigt intravenøst stofmisbrug spille en kausal eller medvirkende rolle. Disse underliggende faktorer skal tages i betragtning, inden ordination af buprenorphin/naloxon og under behandlingen.

Hvis der er mistanke om en leverlidelse, skal der foretages yderligere biologiske og etiologiske vurderinger. Afhængigt af resultaterne kan lægemidlet langsomt seponeres for at forebygge abstinenssymptomer og for at modvirke, at patienten vender tilbage til illegalt stofmisbrug. Hvis behandlingen fortsættes, skal leverfunktionen nøje monitoreres.

Fremkaldelse af opioid-abstinenssyndrom

Når behandling med buprenorphin/naloxon indledes, skal lægen være opmærksom på buprenorphins partielle agonistprofil, og at det kan fremkalde abstinenssymptomer hos opioidafhængige patienter, særligt hvis det administreres mindre end 6 timer efter sidste brug af heroin eller andre korttidsvirkende opioider, eller hvis det administreres mindre end 24 timer efter den sidste dosis methadon. Patienterne skal monitoreres nøje i omstillingsperioden fra buprenorphin eller methadon til buprenorphin/naloxon, idet der er modtaget indberetninger om abstinenssymptomer. For at undgå at fremprovokere abstinenssymptomer bør administration af buprenorphin/naloxon først indledes, når der ses objektive tegn på abstinenser (se pkt. 4.2).

Abstinenssymptomer kan også være relateret til suboptimal dosering.

Nedsat leverfunktion

Virkningen af nedsat leverfunktion på farmakokinetikken af buprenorphin og naloxon er blevet evalueret i et studie efter markedsføringen. Både buprenorphin og naloxon metaboliseres i udtalt grad i leveren, og der blev fundet højere plasmaniveauer af både buprenorphin og naloxon hos patienter med moderat og svært nedsat leverfunktion sammenlignet med raske personer. Patienterne bør monitoreres for tegn og symptomer på opioid­abstinenser, -toksicitet eller -overdosering som følge af øgede niveauer af naloxon og/eller buprenorphin.

Det anbefales at udføre baseline-leverfunktionstests og opnå dokumentation for viral hepatitisstatus, inden behandlingen indledes. Patienter, som er positive for viral hepatitis, er i samtidig behandling med andre lægemidler (se pkt. 4.5) og/eller har eksisterende leverdysfunktion, har større risiko for leverskade. Regelmæssig overvågning af leverfunktionen anbefales (se pkt. 4.4).

Bunalict sublinguale resoribletter bør anvendes med forsigtighed hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3 og 5.2). Buprenorphin/naloxon er kontraindiceret hos patienter med svært nedsat leverfunktion.

Nedsat nyrefunktion

Den renale elimination kan være forlænget, idet 30 % af den administrerede dosis elimineres renalt. Buprenorphins metabolitter akkumuleres hos patienter med nedsat nyrefunktion. Forsigtighed tilrådes ved dosering til patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/ min) (se pkt. 4.2 og 5.2).

CYP 3A-hæmmere

Lægemidler, der hæmmer enzymet CYP3A4, kan forårsage øgede koncentrationer af buprenorphin. Det kan være nødvendigt at nedsætte dosis af buprenorphin/naloxon. Dosis af buprenorphin/naloxon skal titreres omhyggeligt hos patienter i behandling med CYP3A4-hæmmere, da en mindre dosis kan være tilstrækkelig hos disse patienter (se pkt. 4.5).

Klassevirkninger   
Opioider kan fremkalde ortostatisk hypotension hos ambulante patienter.

Opioider kan forhøje cerebrospinalvæsketrykket, hvilket kan fremkalde epileptiske anfald. Derfor bør opioider anvendes med forsigtighed til patienter med hovedlæsioner, intrakranielle læsioner, andre forhold, hvor cerebrospinaltrykket kan øges, eller hos patienter med en anamnese med krampeanfald.

Opioider bør anvendes med forsigtighed til patienter med hypotension, prostatahypertrofi eller uretrastenose.

Opioidinduceret miosis, ændringer i bevidsthedsniveau eller ændringer i opfattelsen af smerte, som et symptom på sygdom, kan påvirke patientevalueringen eller sløre diagnosen eller det kliniske forløb af samtidig sygdom.

Opioider bør anvendes med forsigtighed til patienter med myksødem, hypothyreoidisme eller binyrebarkinsufficiens (f.eks. Addisons sygdom).

Opioider er vist at øge trykket i choledochus og bør anvendes med forsigtighed til patienter med dysfunktion af galdevejen.

Opioider bør administreres med forsigtighed til ældre eller svækkede patienter.

Samtidig behandling med monoaminooxidasehæmmere (MAO-hæmmere) kan forårsage øget virkning af opioider, baseret på erfaring med morphin (se pkt. 4.5).

Hjælpestoffer

Bunalict indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Bunalict indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. sublingual resoriblet, dvs. den er i det væsentlige natrium-fri.

Pædiatrisk population

Anvendelse til unge (i alderen 15-<18 år)

På grund af manglende data for unge (i alderen 15-<18 år) skal patienter i denne aldersgruppe overvåges særligt nøje under behandlingen.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Bunalict bør ikke indtages sammen med:

* alkoholiske drikke eller lægemidler, der indeholder alkohol, da alkohol øger den sedative virkning af buprenorphin (se pkt. 4.7).

Bunalict bør anvendes med forsigtighed ved samtidig administration af:

* sedativa som benzodiazepiner eller beslægtede lægemidler:   
  Samtidig anvendelse af opioider med sedativa som benzodiazepiner eller beslægtede lægemidler øger risikoen for sedation, respirationsdepression, koma og død på grund af additiv CNS-depressiv effekt. Dosis og varighed af samtidig anvendelse af sederende lægemidler bør begrænses (se pkt. 4.4). Patienterne skal advares om, at det er meget farligt egenhændigt at administrere benzodiazepiner, som ikke er ordineret af en læge, under behandlingen med dette lægemiddel, og de skal endvidere informeres om, at samtidig anvendelse af benzodiazepiner skal ske i henhold til lægens anvisninger (se pkt. 4.4).
* anvendelse af buprenorphin/naloxon samtidig med gabapentinoider (gabapentin og pregabalin) kan medføre respirationsundertrykkelse, hypotension, dyb sedation, koma eller dødsfald (se pkt. 4.4).
* andre CNS-supprimerende midler, andre opioidderivater (for eksempel methadon, analgetika og antitussiva), visse antidepressiva, sederende H1-receptorantagonister, barbiturater, andre anxiolytika end benzodiazepiner, neuroleptika, clonidin og beslægtede stoffer: Disse kombinationer øger CNS-depressionen. Den nedsatte årvågenhed kan gøre det farligt at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.
* endvidere kan det være vanskeligt at opnå tilstrækkelig analgesi, når en fuld opioidagonist indgives hos patienter i behandling med buprenorphin/naloxon. Derfor er der potentiel risiko for at overdosere med en fuld agonist, især ved forsøg på at afhjælpe virkningerne af en partiel buprenorphin-agonist, eller når plasma-buprenorphin er faldende.
* serotonerge lægemidler, f.eks. MAO-hæmmere, selektive serotoningenoptagelses­hæmmere (SSRI'er), serotonin-noradrenalin-genoptagelseshæmmere (SNRI'er) eller tricykliske antidepressive stoffer, da risikoen for serotoninsyndrom, der er en potentielt livstruende tilstand, er øget (se pkt. 4.4).
* naltrexon og nalmefen er opioidantagonister, der kan blokere de farmakologiske virkninger af buprenorphin. Samtidig administration under buprenorphin/naloxon-behandling er kontraindiceret på grund af den potentielt farlige interaktion, der kan udløse pludseligt indsættende, langvarige og intense opioidabstinenser (se pkt. 4.3).
* CYP3A4-hæmmere: En interaktionsundersøgelse med buprenorphin og ketoconazol (en potent CYP3A4-hæmmer) resulterede i øget Cmax og AUC (areal under kurven) af buprenorphin (henholdsvist cirka 50 % og 70 %) og i mindre grad af norbuprenorphin. Patienter, der behandles med buprenorphin/naloxon skal monitoreres nøje, og en dosisreduktion kan være nødvendig ved samtidig behandling med potente CYP3A4-hæmmere (for eksempel proteasehæmmere som ritonavir, nelfinavir eller indinavir eller azol-svampemidler som ketoconazol eller itraconazol, makrolidantibiotika).
* CYP3A4-inducerende stoffer: Samtidig brug af CYP3A4- inducerende stoffer med buprenorphin kan nedsætte plasma-buprenorphin hvilket potentielt kan resultere i sub-optimal behandling af opioidafhængighed. Det anbefales, at patienter, der får buprenorphin/naloxon, overvåges nøje, hvis inducerende stoffer (for eksempel. phenobarbital, carbamazepin, phenytoin, rifampicin) administreres samtidig. Dosis af buprenorphin eller det CYP3A4- inducerende stof skal muligvis justeres herefter.
* samtidig behandling med monoaminooxidasehæmmere (MAO-hæmmere) kan forårsage øget virkning af opioiderne, baseret på erfaring med morphin.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelsen af buprenorphin/naloxon til gravide kvinder. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

Mod slutningen af graviditeten kan buprenorphin fremkalde respirationsdepression hos det nyfødte barn, selv efter en kort behandlingsperiode. Længerevarende behandling med buprenorphin i det sidste trimester kan medføre abstinenssyndrom hos det nyfødte barn (f.eks. hypertoni, neonatal tremor, neonatal agitation, myoklonus eller kramper). Syndromet er sædvanligvis forsinket i flere timer til flere dage efter fødslen.

På grund af buprenorphins lange halveringstid bør det sidst i graviditeten overvejes at monitorere moderen og fostret i flere dage for at nedsætte risikoen for respirationsdepression eller abstinenssymptomer hos den nyfødte.

Desuden bør brugen af buprenorphin/naloxon under graviditeten vurderes af lægen og behandlingen bør kun fortsætte, hvis den potentielle fordel opvejer den potentielle risiko for fosteret.

Amning

Det vides ikke om naloxon udskilles i human mælk. Buprenorphin og dets metabolitter udskilles i human mælk. Det er påvist, at buprenorphin hæmmer mælkeproduktionen hos rotter. Derfor skal amning ophøre under behandling med Bunalict.

Fertilitet

Dyrestudier har påvist nedsat fertilitet hos hunner ved høje doser (systemisk eksponering > 2,4 gange den humane eksponering ved den højeste anbefalede dosis på 24 mg buprenorphin, baseret på AUC) se pkt. 5.3).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Mærkning.

Buprenorphin/naloxon påvirker i mindre til moderat grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, når det administreres til opioidafhængige patienter. Dette lægemiddel kan fremkalde sløvhed, svimmelhed eller nedsat tankevirksomhed, særligt i forbindelse med indledende behandling og dosisjustering. Hvis det indtages sammen med alkohol eller CNS-supprimerende midler, vil virkningen sandsynligvis være mere udtalt (se pkt. 4.4 og 4.5).

Patienterne skal advares mod at føre motorkøretøj eller betjene farlige maskiner, hvis der er fare for, at buprenorphin/naloxon kan have negativ påvirkning på deres evne til at udføre sådanne aktiviteter.

**4.8 Bivirkninger**

Sammenfatning af lægemidlets sikkerhedsprofiler

De hyppigst rapporterede behandlingsrelaterede bivirkninger, der blev indberettet i de pivotale kliniske studier, var obstipation og symptomer, der almindeligvis forbindes med opioidafvænning (dvs. søvnløshed, hovedpine, kvalme, hyperhidrose og smerter). Enkelte rapporter om krampeanfald, opkastning, diarré og forhøjede levertal blev anset for at være alvorlige.

Tabel over bivirkninger

Tabel 1 viser en samlet oversigt over de bivirkninger, der blev indberettet fra de centrale kliniske studier, hvor 342 ud af 472 patienter (72,5 %) rapporterede bivirkninger, og de bivirkninger, der er indberettet i forbindelse med overvågningen efter markedsføring.

Hyppigheden af bivirkninger i oversigten herunder er bestemt i henhold til følgende konvention: Meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

**Tabel 1: Behandlingsrelaterede bivirkninger, der blev indberettet fra kliniske studier og via overvågningen efter markedsføring af buprenorphin/naloxon**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Systemorgan- klasse** | **Meget almindelig** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Ikke kendt** |
| *Infektioner og parasitære sygdomme* |  | Influenza  Infektion  Pharyngitis  Rhinitis | Urinvejsinfektion  Vaginal infektion |  |
| *Blod og lymfesystem* |  |  | Anæmi  Leukocytose  Leukopeni  Lymfadenopati  Trombocytopeni |  |
| *Immunsystemet* |  |  | Overfølsomhed | Anafylaktisk shock |
| *Metabolisme og ernæring* |  |  | Nedsat appetit  Hyperglykæmi  Hyperlipidæmi  Hypoglykæmi |  |
| *Psykiske forstyrrelser* | Søvnløshed | Angst  Depression  Nedsat libido  Nervøsitet  Unormale tanker | Unormale drømme  Agitation  Apati  Depersonalisation  Lægemiddel­afhængighed  Eufori  Fjendtlighed | Hallucinationer |
| *Nervesystemet* | Hovedpine | Migræne  Svimmelhed  Hypertoni  Paræstesi  Døsighed | Amnesi  Hyperkinesi  Kramper  Taleforstyrrelser  Tremor | Hepatisk encefalopati  Synkope |
| *Øjne* |  | Amblyopi  Ændret tåreflåd | Konjunktivitis  Miosis |  |
| *Øre og labyrint* |  |  |  | Vertigo |
| *Hjerte* |  |  | Angina pectoris  Bradykardi  Myokardieinfarkt  Palpitationer  Takykardi |  |
| *Vaskulære sygdomme* |  | Hypertension  Vasodilatation | Hypotension | Ortostatisk hypotension |
| *Luftveje, thorax og mediastinum* |  | Hoste | Astma  Dyspnø  Gaben | Bronkospasme  Respirations-depression |
| *Mave-tarm- kanalen* | Forstoppelse  Kvalme | Abdominalsmerter  Diarré  Dyspepsi  Flatulens  Opkastning | Orale ulcerea  Misfarvning af tungen | Dental caries |
| *Lever og galdeveje* |  |  |  | Hepatitis  Akut hepatitis  Gulsot  Levernekrose  Hepatorenalt syndrom |
| *Hud og subkutane væv* | Hyperhidrose | Pruritus  Udslæt  Urticaria | Acne  Alopeci  Eksfoliativ dermatitis  Tør hud  Knuder | Angioødem |
| *Knogler, led, muskler og bindevæv* |  | Rygsmerter  Artralgi  Muskelspasmer  Myalgi | Artritis |  |
| *Nyrer og urinveje* |  | Urin abnormitet | Albuminuri  Dysuri  Hæmaturi  Nephrolithiasis  Urinretention |  |
| *Det reproduktive system og mammae* |  | Erektil dysfunktion | Amenoré Ejakulations-  forstyrrelser Menorragi Metrorragi |  |
| *Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet* | Abstinenssyndrom | Asteni  Brystsmerter  Kuldegysninger  Pyreksi  Utilpashed  Smerter  Perifere ødemer | Hypotermi | Abstinenssyndrom hos det nyfødte barn |
| *Undersøgelser* |  | Unormal leverfunktionstest  Vægttab | Forhøjet blodkreatinin | Øgede transaminaser |
| *Traumer, forgiftninger og behandlings­komplikationer* |  | Traumer | Hedeslag |  |

Beskrivelse af andre udvalgte bivirkninger

I tilfælde af intravenøst stofmisbrug er der rapporteret om visse bivirkninger, som snarere skyldes misbruget end lægemidlet, herunder lokale reaktioner, til tider septisk (absces, cellulitis), og potentielt alvorlig akut hepatitis og andre infektioner, såsom pneumoni, endocarditis (se pkt. 4.4).

Hos patienter med udpræget stofafhængighed kan indledende administration af buprenorphin fremkalde et abstinenssyndrom svarende til det, der er forbundet med naloxon (se pkt. 4.2 og 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Symptomer

Respirationsdepression som følge af depression af centralnervesystemet er det primære symptom, som kræver intervention i tilfælde af overdosering, da det kan forårsag respirationsstop og død.

Tegn på overdosis kan også inkludere døsighed, amblyopi, miosis, hypotension, kvalme, opkastning og/eller taleforstyrrelser.

Behandling

Generel understøttende behandling skal institueres, herunder nøje monitorering af patientens respiratoriske og kardielle tilstand. Der skal gives symptomatisk behandling af respirationsdepression, og der skal iværksættes standardprocedurer for intensiv behandling. Frie luftveje og assisteret eller kontrolleret vejrtrækning skal sikres. Patienten skal overføres til et sted, hvor der er fuld mulighed for at foretage genoplivning.

Hvis patienten kaster op, skal der tages forholdsregler for at forebygge aspiration.

Det anbefales at bruge en opioidantagonist (dvs. naloxon) på trods af den beskedne virkning, det kan have på at modvirke respirationssymptomerne af buprenorphin i forhold til stoffets virkning på rene opioidagonister.

Hvis naloxon anvendes til behandling af en overdosis, skal der tages højde for den lange virkningsvarighed af buprenorphin, når varigheden af behandling og overvågning fastlægges. Naloxon kan elimineres hurtigere end buprenorphin, hvilket giver risiko for tilbagevenden af tidligere kontrollerede symptomer på buprenorphinoverdosering. Kontinuerlig infusion kan derfor være nødvendig. Hvis infusion ikke er mulig, kan gentagen indgift af naloxon være nødvendig. Hastigheden af kontinuerlig intravenøs infusion bør titreres efter patient-respons.

**4.10 Udlevering**

A§4 (kopieringspligtigt)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre midler mod lidelser i nervesystemet, midler mod afhængighedslidelser. ATC-kode: N 07 BC 51.

Virkningsmekanisme

Buprenorphin er en partiel opioidagonist/antagonist, som binder sig til µ og κ (kappa) opioidreceptorerne i hjernen. Stoffets virkning i forbindelse med opioid-vedlige­holdelsesbehandling tilskrives dets langsomme reversible binding til µ-opioid­receptorerne, som over en længere periode kan minimere behovet for stoffer hos afhængige patienter.

Der blev observeret et loft for den opioidagonistisk effekt hos opioidafhængige personer i kliniske farmakologiske studier.

Naloxon er en µ-opioidreceptor-antagonist. Når stoffet administreres oralt eller sublingualt i sædvanlige doser til patienter, der lider af opioidabstinenser, har naloxon ringe eller ingen farmakologisk virkning, på grund af stoffets næsten fuldstændige first pass metabolisme. Administreres det derimod intravenøst til opioidafhængige personer, fremkalder indholdet af naloxon i Bunalict en udtalt opioid-antagonistvirkning og opioidabstinenser, hvilket modvirker intravenøst misbrug.

Klinisk virkning og sikkerhed

Dokumentation for virkning og sikkerhed af buprenorphin/naloxon stammer primært fra et et-årigt klinisk studie, der omfattede en 4-ugers randomiseret dobbeltblind sammenligning af buprenorphin/naloxon, buprenorphin og placebo, efterfulgt af et 48-ugers sikkerhedsstudie af buprenorphin/naloxon. I dette studie blev 326 heroinafhængige forsøgspersoner randomiseret til enten 16 mg buprenorphin/naloxon dagligt, 16 mg buprenorphin dagligt eller placebo. Hos forsøgspersoner, der var randomiseret til en af de aktive behandlinger, startede doseringen med 8 mg buprenorphin på Dag 1, efterfulgt af 16 mg (to 8 mg) buprenorphin på Dag 2. På Dag 3 blev de forsøgspersoner, der var randomiseret til at modtage buprenorphin/naloxon, omstillet til kombinationsresoribletten.

Forsøgspersonerne blev tilset dagligt på studiecentret (mandag til fredag) i forbindelse med dosering og virkningsevaluering. Der blev udleveret doser til at tage med hjem til weekenden. Det primære formål med sammenligningsstudiet var at evaluere virkningen og sikkerheden af henholdsvist buprenorphin og buprenorphin/naloxon i forhold til placebo. Andelen af urinprøver, der blev afgivet tre gange om ugen, som var negative for ikke-studierelaterede opioider var statistisk højere for både buprenorphin/naloxon versus placebo (p < 0,0001) og buprenorphin versus placebo (p < 0,0001).

I et dobbeltblindt, dobbel-dummy, parallel-gruppestudie til sammenligning af buprenorphin- ethanolopløsning med en ren agonist som aktiv kontrol blev 162 forsøgspersoner randomiseret til at få den sublinguale ethanolopløsning af buprenorphin ved 8 mg/dag (en dosis, som stort set svarer til en dosis buprenorphin/naloxon på 12 mg/dag), eller to relativt lave doser af den aktive kontrol, hvoraf den ene var lav nok til at tjene som alternativ til placebo, i en indledende fase på 3 til 10 dage, en 16-ugers vedligeholdelsesfase og en 7-ugers afvænningsfase. Buprenorphin blev titreret til en vedligeholdelsesdosis på Dag 3 - dosis af den aktive kontrol blev titreret mere gradvist. Baseret på behandlingsretention og andelen af urinprøver, som blev afgivet tre gange om ugen, der var negative for ikke-forsøgsrelaterede opioider, var buprenorphin mere effektivt end den lave dosis af kontrollen med hensyn til at holde heroinmisbrugere i behandlingen og nedsætte deres misbrug af opioider, mens de var i behandling. Virkningen af buprenorphin 8 mg dagligt svarede til virkningen af den moderate dosis aktivt kontrolmiddel, men der blev ikke påvist ækvivalens.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Buprenorphin

*Absorption*

Når det indtages oralt gennemgår buprenorphin first-pass metabolisme med N-dealkylering og glukuronidkonjugering i tyndtarmen og leveren. Dette lægemiddel er derfor ikke egnet til oral administration.

Maksimal plasmakoncentration opnås 90 minutter efter sublingual administration. Plasmabuprenorphinniveauet steg med den stigende sublinguale dosis buprenorphin/naloxon. Både Cmax og AUC af buprenorphin steg i takt med dosisforhøjelsen (inden for intervallet 4-16 mg), selvom stigningen var mindre end proportional med dosis.

**Tabel 2: Gennemsnitlige farmakokinetiske parametre for buprenorphin**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Farmakokinetisk parameter** | **buprenorphin/naloxon**  **4 mg** | **buprenorphin/naloxon**  **8 mg** | **buprenorphin/naloxon**  **16 mg** |
| Cmax ng/ml | 1,84 (39) | 3,0 (51) | 5,95 (38) |
| AUC0-48  time ng/ml | 12,52 (35) | 20,22 (43) | 34,89 (33) |

**Tabel 3. Ændringer i farmakokinetiske parametre for buprenorphin/naloxon film administreret sublingualt eller bukkalt sammenlignet med buprenorphin/naloxon sublingualresoriblet**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | | | | | | | | |
| Dosering | Farmako  kinetisk parameter | **Stigning i buprenorphin** | | | Farmakokinetisk parameter | **Stigning i naloxon** | | |
| Sublingualfilm sammenlignet med sublingualresoriblet | Bukkal film sammenlignet med sublingualresoriblet | Bukkal film sammenlignet med sublingualfilm | Sublingualfilm sammenlignet med sublingualresoriblet | Bukkal film sammenlignet med sublingualresoriblet | Bukkal film sammenlignet med sublingualfilm |
| 1. ×   2 mg/0.5 mg | Cmax | 22 % | 25 % | - | Cmax | - | - | - |
| AUC0-last | - | 19 % | - | AUC0-last | - | - | - |
| 2 ×  2 mg/0.5 mg | Cmax | - | 21 % | 21 % | Cmax | - | 17 % | 21 % |
| AUC0-last | - | 23 % | 16 % | AUC0-last | - | 22 % | 24 % |
| 1 ×  8 mg/2 mg | Cmax | 28 % | 34 % | - | Cmax | 41 % | 54 % | - |
| AUC0-last | 20 % | 25 % | - | AUC0-last | 30 % | 43 % | - |
| 1 ×  12 mg/3mg | Cmax | 37 % | 47 % | - | Cmax | 57 % | 72 % | 9 % |
| AUC0-last | 21 % | 29 % | - | AUC0-last | 45 % | 57 % | - |
| 1 ×  8 mg/2 mg  plus  2 ×  2 mg/0.5 mg | Cmax | - | 27 % | 13 % | Cmax | 17 % | 38 % | 19 % |
| AUC0-last | - | 23 % | - | AUC0-last | - | 30 % | 19 % |

Note 1. ‘-‘ angiver ingen ændring, når 90 % konfidensintervallerne for de geometriske gennemsnitsratioer for værdierne for Cmax og AUC0-last er inden for 80 % til 125 % grænsen.

Note 2. Der foreligger ingen data for filmen med 4 mg/1 mg styrke. Sammensætningen er proportional med filmen med 2 mg/0,5 mg styrke, og den har den samme størrelse som 2 × filmen med 2 mg/0,5 mg styrke.

*Fordeling*

Absorptionen af buprenorphin efterfølges af en hurtig distributionsfase (distributions­halveringstid på 2 til 5 timer).

Buprenorphin er meget lipofilt, hvilket fører til en hurtig penetrering af blod-hjernebarrieren.

Buprenorphin er ca. 96 % proteinbundet, primært til alfa- og betaglobulin.

*Biotransformation*

Buprenorphin metaboliseres primært ved N-dealkylering af mikrosomalt CYP3A4 i leveren. Udgangsmolekylet og den primære dealkylerede metabolit, norbuprenorphin, gennemgår efterfølgende glukuronidering. Norbuprenorphin binder til opioidreceptorer in vitro. Det er imidlertid ukendt, om norbuprenorphin bidrager til den samlede virkning af buprenorphin/naloxon.

*Elimination*

Elimination af buprenorphin er bi- eller tri-eksponentiel med en gennemsnitlig plasmahalveringstid på 32 timer.

Buprenorphin elimineres i fæces (~70 %) ved biliær udskillelse af de glukuronidkonjugerede metabolitter, resten (~30 %) udskilles i urinen.

*Linearitet/non-linearitet*

Cmax og AUC for buprenorphin steg på en lineær måde med stigende dosis (i intervallet fra 4 til 16 mg), selvom stigningen ikke var direkte dosisproportional.

Naloxon

*Absorption og fordeling*

Efter sublingual administration af buprenorphin/naloxon er naloxonplasmakoncentrationerne lave og falder hurtigt. Naloxons gennemsnitlige maksimale plasmakoncentrationer var for lave til at vurdere dosisproportionalitet.

Det er ikke påvist, at naloxon påvirker farmakokinetikken af buprenorphin, og både buprenorphin sublinguale resoribletter og buprenorphin/naloxon sublingualfilm tilvejebringer sammenlignelige plasmakoncentrationer af buprenorphin.

*Fordeling*

Naloxon er ca. 45 % proteinbundet, primært til albumin.

*Biotransformation*

Naloxon metaboliseres i leveren, primært ved glukuronidkonjugering, og udskilles i urinen.

Naloxon gennemgår direkte glukuronidering til naloxon-3-glukuronid samt N-dealkylering og reduktion af 6-oxo-gruppen.

*Elimination*

Naloxon udskilles i urinen med en gennemsnitlig halveringstid for eliminering fra plasma fra 0,9 til 9 timer.

Særlige patientgrupper

*Ældre*

Der er ingen farmakokinetiske data tilgængelige for ældre patienter.

*Nedsat nyrefunktion*

Elimination via nyrerne spiller en relativt lille rolle (~ 30 %) i den fuldstændige clearance af buprenorphin/naloxon. Det er ikke nødvendigt at foretage dosisjustering baseret på nyrefunktionen, men forsigtighed anbefales ved dosering til personer med alvorligt nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.3).

*Nedsat leverfunktion*

Indvirkningen af nedsat leverfunktion på farmakokinetikken af buprenorphin og naloxon er blevet evalueret i et studie efter markedsføringen.

Tabel 4 opsummerer resultaterne fra et klinisk studie, hvor eksponeringen for buprenorphine og naloxon blev bestemt efter administration af en buprenorphin/naloxon sublingual resoriblet med 2,0/0,5 mg hos raske personer med forskellige grader af nedsat leverfunktion.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabel 4. Virkning af nedsat leverfunktion på de farmakokinetiske parametre for buprenorphin og naloxon efter administration af buprenorphin/naloxon (forskel i forhold til raske forsøgsdeltagere)** | | | |
| **Farmakokinetisk parameter** | **Let nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse A) (n=9)** | **Moderat nedsat leverfunktion**  **(Child-Pugh-klasse B) (n=8)** | **Svært nedsat leverfunktion**  **(Child-Pugh-klasse C) (n=8)** |
| **Buprenorphin** | | | |
| Cmax | 1,2-folds stigning | 1,1-folds stigning | 1,7-folds stigning |
| AUClast | Samme som kontrol | 1,6-folds stigning | 2,8-folds stigning |
| **Naloxon** | | | |
| Cmax | Samme som kontrol | 2,7-folds stigning | 11,3-folds stigning |
| AUClast | 0,2-folds stigning | 3,2-folds stigning | 14,0-folds stigning |

Overordnet set var plasmaeksponeringen for buprenorphin cirka 3 gange højere hos patienter med svært nedsat leverfunktion og plasmaeksponeringen for naloxon cirka 14 gange højere hos patienter med svært nedsat leverfunktion.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Kombinationen af buprenorphin og naloxon er blevet undersøgt i akutte og gentagne doser (op til 90 dage i rotter) i toksicitetsstudier hos dyr. Der er ikke observeret synergistisk øgning af toksiciteten. Bivirkningerne kunne føres tilbage til den kendte farmakologiske aktivitet af opioid-agonistiske og/eller antagonistiske stoffer.

Kombinationen af buprenorphinhydrochlorid og naloxonhydrochlorid (4:1) var ikke mutagen i et bakterielt mutationsstudie (Ames test) og var ikke klastogen i et *in vitro* cytogenetisk studie af humane lymfocytter eller i en intravenøs mikronukleustest på rotter.

Reproduktionsstudier med oral administration af buprenorphin/naloxon (i forholdet 1:1) indikerede at embryoletalitet forekom hos rotter ved tilstedeværelse af maternel toksicitet ved alle doser. Den laveste, undersøgte dosis repræsenterede eksponering for buprenorphin 1x og 5x for naloxon ved den maksimale humane terapeutiske dosis udregnet på basis af mg/m2. Der blev ikke observeret udviklingstoksicitet hos kaniner ved maternelt toksiske doser. Derudover er der hverken observeret teratogenicitet hos rotter eller hos kaniner. Der er ikke gennemført noget peri-postnatalt studie med buprenorphin/naloxon, men maternel oral administration af høje doser buprenorphin under drægtighed og diegivning resulterede i svær fødsel (muligvis på grund af buprenorphins sedative virkning), høj neonatal dødelighed og en mindre forsinkelse i udviklingen af visse neurologiske funktioner (oprette-refleks ("surface righting reflex") og overreaktion på forskrækkelse ("startle response") hos nyfødte rotter.

Buprenorphin/naloxon i foderet til rotter i doser på 500 ppm eller højere forårsagede reduceret fertilitet i form af nedsat befrugtningsfrekvens hos hunrotter. Tilskud på100 ppm (beregnet eksponering ca. 2,4x for buprenorphin ved en human dosis på 24 mg buprenorphin/naloxon baseret på AUC, plasmaniveauer for naloxon var under detektionsgrænsen hos rotter) havde ingen utilsigtet virkning på fertiliteten hos hunner.

Et karcinogenicitetsstudie med buprenorphin/naloxon blev udført med rotter i doser på 7, 30 og 120 mg/kg/dag, med estimeret eksponeringsfaktor på 3 til 75 gange, baseret på human daglig sublingual dosis på 16 mg beregnet ud fra mg/m2. Der blev observeret en statistisk signifikant stigning i forekomsten af benigne testikulære interstitial (Leydigs) celle-adenomer i alle doseringsgrupper.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Lactosemonohydrat

Mannitol

Majsstivelse

Povidon K 30

Vandfri citronsyre

Natriumcitrat

Citron- og limearoma

Acesulfamkalium

Natriumstearylfumarat

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares ved temperaturer under 30 °C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Børnesikret enkeltdosis blister: Polyamid/Aluminium/PVC/Aluminium/PET.

Pakningsstørrelser: 7x1, 28x1 og 49x1 resoribletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

2 mg/0,5 mg: 58662

8 mg/2 mg: 58663

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

13. oktober 2017

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

31. januar 2025