

 17. marts 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Buprefarm, depotplastre**

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

29739

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Buprefarm

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

5 mikrogram/time

Hvert depotplaster indeholder 5 mg buprenorphin på en 6,25 cm2 overflade og frigiver nominelt 5 mikrogram buprenorphin pr. time over en 7-dages periode.

10 mikrogram/time

Hvert depotplaster indeholder 10 mg buprenorphin på en 12,5 cm2 overflade og frigiver nominelt 10 mikrogram buprenorphin pr. time over en 7-dages periode.

15 mikrogram/time

Hvert depotplaster indeholder 15 mg buprenorphin på en 18,75 cm2 overflade og frigiver nominelt 15 mikrogram buprenorphin pr. time over en 7-dages periode.

20 mikrogram/time

Hvert depotplaster indeholder 20 mg buprenorphin på en 25 cm2 overflade og frigiver nominelt 20 mikrogram buprenorphin pr. time over en 7-dages periode.

25 mikrogram/time

Hvert depotplaster indeholder 25 mg buprenorphin på en 31,25 cm2 overflade og frigiver nominelt 25 mikrogram buprenorphin pr. time over en 7-dages periode.

30 mikrogram/time

Hvert depotplaster indeholder 30 mg buprenorphin på en 37,5 cm2 overflade og frigiver nominelt 30 mikrogram buprenorphin pr. time over en 7-dages periode.

40 mikrogram/time

Hvert depotplaster indeholder 40 mg buprenorphin på en 50 cm2 overflade og frigiver nominelt 40 mikrogram buprenorphin pr. time over en 7-dages periode.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Depotplastre

5 mikrogram/time

Rektangulært, beigefarvet plaster med afrundede hjørner, mærket "Buprenorphin" og "5 µg/h" i blå farve.

10 mikrogram/time

Rektangulært, beigefarvet plaster med afrundede hjørner, mærket "Buprenorphin" og "10 µg/h" i blå farve.

15 mikrogram/time

Rektangulært, beigefarvet plaster med afrundede hjørner, mærket "Buprenorphin" og "15 µg/h" i blå farve.

20 mikrogram/time

Rektangulært, beigefarvet plaster med afrundede hjørner, mærket "Buprenorphin" og "20 µg/h" i blå farve.

25 mikrogram/time

Rektangulært, beigefarvet plaster med afrundede hjørner, mærket "Buprenorphin" og "25 µg/h" i blå farve.

30 mikrogram/time

Rektangulært, beigefarvet plaster med afrundede hjørner, mærket "Buprenorphin" og "30 µg/h" i blå farve.

40 mikrogram/time

Rektangulært, beigefarvet plaster med afrundede hjørner, mærket "Buprenorphin" og "40 µg/h" i blå farve.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Behandling af non-maligne, moderate smerter, hvor et opiod er nødvendigt for at opnå tilstrækkelig smertedækning.

Buprefarm er ikke egnet til behandling af akutte smerter.

Buprefarm er godkendt til behandling af voksne.

**4.2 Dosering og administration**

**Dosering**

Patienter på 18 år og derover

Initialt anvendes den laveste Buprefarm dosis (Buprefarm depotplaster 5 mikrogram/time**)**. Der bør tages hensyn til patientens tidligere behandling med opioider (se pkt. 4.5). Desuden skal patientens generelle tilstand og medicinske status tages i betragtning.

*Titrering*

Under opstart af behandling med Buprefarm kan der være behov for supplerende behandling med korttidsvirkende smertestillende midler (se pkt. 4.5), indtil der er opnået smertestillende effekt med Buprefarm.

Dosis af Buprefarm kan ved behov optitreres efter 3 dage, når den maximale effekt af en given dosis er opnået. Efterfølgende forhøjelse af dosis kan titreres efter behovet for supplerende smertedæmpning og efter patientens respons på plastret.

For at øge dosis skal det anvendte plaster udskiftes med et større Buprefarm plaster, eller der kan placeres en kombination af plastre forskellige steder for at opnå den ønskede dosis. Det anbefales, at der højst anvendes to plastre på samme tid op til en maksimal totaldosis på 40 mikrogram/time buprenorphin. Et nyt plaster bør ikke placeres på samme sted på huden i de efterfølgende 3-4 uger (se pkt. 5.2). Patienten bør kontrolleres omhyggeligt og regelmæssigt for at vurdere den optimale dosis og behandlingsvarighed.

Buprefarm appliceres hver 7. dag.

*Varighed af behandlingen*

Buprefarm bør ikke bruges længere end nødvendigt. Hvis langtidsbehandling med Buprefarm er nødvendig under hensyn til sygdommens natur og sværhedsgrad, bør der foretages omhyggelig og jævnlig kontrol (om nødvendigt med afbrydelser i behandlingen), for at fastslå om og i hvilken udstrækning yderligere behandling er nødvendig.

Behandlingsmål og afslutning:

Før behandling med Buprefarm påbegyndes, bør en behandlingsstrategi, herunder behandlingsvarighed og behandlingsmål, samt en plan for afslutning af behandlingen, aftales med patienten i overensstemmelse med smertebehandlingsretningslinjerne. Under behandlingen bør der være hyppig kontakt mellem lægen og patienten for at evaluere behovet for fortsat behandling, overvejelse om seponering og justering af dosis efter behov. Når en patient ikke længere har brug for behandling med Buprefarm, kan det være tilrådeligt at trappe dosen gradvist ned for at forhindre abstinenssymptomer. I tilfælde af utilstrækkelig smertelindring bør muligheden for hyperalgesi, tolerance og progression af den underliggende sygdom overvejes (se afsnit 4.4).

Efter fjernelse af plastret falder koncentrationen af buprenorphin i serum gradvist, og dermed opretholdes den smertestillende effekt i et vist stykke tid. Dette bør tages i betragtning, når behandlingen med Buprefarm skal afløses af anden opioidbehandling. Generelt bør der tidligst gives et efterfølgende opioid 24 timer efter, at plastret er fjernet. I øjeblikket findes kun begrænset information om startdosis af andre opioider givet efter ophør med depot plastret (se pkt. 4.5).

*Skift fra opioider*

Buprefarm kan anvendes som alternativ til behandling med andre opioider. Sådanne patienter bør starte med den lavest tilgængelige dosis (Buprefarm depotplaster 5 mikrogram/time) og under titreringen fortsætte med korttidsvirkende, supplerende, smertestillende midler ved behov (se pkt. 4.5).

Særlige populationer

*Ældre*

Dosistilpasning af Buprefarm er ikke nødvendig til ældre patienter.

*Nedsat nyrefunktion*

Der er ikke behov for speciel dosistilpasning af Buprefarm til patienter med nedsat nyrefunktion.

*Nedsat leverfunktion*

Der er ikke behov for dosistilpasning af Buprefarm til patienter med mild til moderat nedsat leverfunktion. Buprenorphin metaboliseres i leveren. Intensiteten og varigheden af dets virkning kan være påvirket i patienter med nedsat leverfunktion. Derfor bør sådanne patienter omhyggeligt kontrolleres under behandling med Buprefarm.

Patienter med alvorligt nedsat leverfunktion kan akkumulere buprenorphin under behandling med Buprefarm. Alternativ behandling bør overvejes, men hvis Buprefarm skal gives til sådanne patienter, bør det ske med forsigtighed.

*Pædiatrisk population*

Buprefarms sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

**Administration**

Buprefarm er til transdermal anvendelse.

Plastret må ikke deles eller klippes i mindre stykker.

Plastret bør ikke anvendes, hvis forsejlingen er brudt.

*Påsætning af plastret:*

Buprefarm skal placeres på ikke-irriteret og intakt hud udvendigt på overarmen, på den øverste del af brystet, på den øverste del af ryggen eller på siden af brystet. Må ikke sættes på steder med store ar. Buprefarm skal appliceres på steder med lidt eller ingen hår. Hvis sådanne steder ikke findes, bør hårene på applikationsstedet klippes af, ikke barberes.

Hvis applikationsstedet skal renses, må det kun ske med rent vand. Der må ikke anvendes sæbe, sprit, olie, lotion eller slibemidler. Huden skal være tør, før påsætning af plastret. Buprefarm skal påsættes umiddelbart efter, at det er taget ud af den forseglede pose. Efter fjernelse af beskyttelseslaget presses depotplastret fast på applikationsstedet med håndfladen i ca. 30 sekunder, så man sikrer fuldstændig hudkontakt, specielt i hjørnerne. Hvis hjørnerne begynder at løsne sig, kan de tapes fast med en egnet hudtape for at sikre, at det sidder på i 7 dage. Plastret skal bæres uafbrudt i 7 døgn. Badning og svømning burde ikke påvirke plastret. Hvis et plaster falder af, skal et nyt påsættes og bæres i 7 dage.

**4.3 Kontraindikationer**

Buprefarm er kontraindiceret til:

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
* Opioid-afhængige patienter og behandling af narkotika-abstinenser
* Sygdomme hvor åndedrætsfunktionen er alvorligt nedsat eller kan blive det
* Patienter, der får MAO-hæmmere, eller som har fået MAO-hæmmere inden for de seneste to uger (se pkt. 4.5)
* Patienter, der lider af myasthenia gravis
* Patienter, der lider af delirium tremens

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Buprenorphin skal anvendes med særlig forsigtighed til patienter med søvnapnø, akut alkoholforgiftning, skader i hovedet, shock, reduceret bevidsthedsniveau af uvis årsag, intrakranielle læsioner eller øget intrakranielt tryk, og til patienter med alvorligt nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

Buprenorphin kan sænke krampetærsklen hos patienter med en krampeanamnese.

Buprenorphin har været sat i forbindelse med svær respiratorisk depression, især anvendt intravenøst. Der er rapporteret dødsfald hos stofmisbrugere, som har misbrugt buprenorphin intravenøst, sædvanligvis i kombination med benzodiazepiner. Yderligere overdosis-relaterede dødsfald er set som følge af alkohol og benzodiazepiner anvendt i kombination med buprenorphin. Der bør udvises forsigtighed, når Buprefarm udskrives til patienter med kendt eller mistænkt stof- eller alkoholmisbrug eller alvorlig psykisk lidelse.

Søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser

Opioider kan forårsage søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser, herunder central søvnapnø (CSA) og søvnrelateret hypoxæmi. Opioidbrug kan øge risikoen for CSA på en dosisafhængig måde hos nogle patienter. Opioider kan også forårsage forværring af allerede eksisterende søvnapnø (se pkt. 4.8). Hos patienter, der udviser CSA, skal reduktion af den totale opioiddosis overvejes.

Risiko ved samtidig anvendelse af sedativa som benzodiazepiner eller beslægtede lægemidler

Samtidig brug af opioider, såsom buprenorphin og sedativa såsom 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 Buprefarm samtidig med sedativa, skal den lavest effektive dosis 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).

Da CYP3A4-hæmmere kan øge buprenorphinkoncentrationen (se pkt. 4.5), skal dosis af Buprefarm titreres forsigtigt hos patienter, der allerede er i behandling med CYP3A4-hæmmere. En reduceret dosering kan være tilstrækkelig hos disse patienter.

Buprenorphin anbefales ikke som smertebehandling i den første post-operative periode eller i andre situationer, som er karakteriseret af et smalt terapeutisk indeks eller et hurtigt skiftende behov for smertestillende behandling.

Tolerance og opioidmisbrug (misbrug og afhængighed)

Tolerance, fysisk og psykisk afhængighed, og opioidmisbrug kan udvikles ved gentagen administration af opioider som buprenorphin. Gentagen brug af buprenorphin kan føre til opioidmisbrug. En højere dosis og længere varighed af opioidbehandling kan øge risikoen for at udvikle opioidmisbrug. Misbrug eller forsætlig misbrug af buprenorphin kan resultere i overdosering og/eller død. Risikoen for at udvikle opioidmisbrug øges hos patienter med en personlig eller slægtsanamnese (forældre eller søskende) af stofmisbrug (herunder alkoholmisbrug), hos nuværende tobaksbrugere eller hos patienter med en personlig anamnese med andre psykiske lidelser (f.eks. svær depression, angst og personlighedsforstyrrelser).

Før behandling med buprenorphin påbegyndes og under behandlingen, bør behandlingsmål og en seponeringsplan aftales med patienten (se afsnit 4.2). Før og under behandlingen bør patienten også informeres om risikoen og tegnene på opioidmisbrug. Hvis disse tegn opstår, bør patienter rådes til at kontakte deres læge.

Patienter skal overvåges for tegn på stofsøgende adfærd (f.eks. for tidlige anmodninger om genopfyldning). Dette inkluderer gennemgang af samtidig brug af opioider og psykoaktive stoffer (som benzodiazepiner). For patienter med tegn og symptomer på opioidmisbrug bør konsultation med en afhængighedsspecialist overvejes.

Seponering (abstinenssymptomer)

Hvis der opstår abstinenssymptomer, er de generelt milde, starter oftest efter to dage og kan vare i op til to uger. Abstinenssymptomer inkluderer agitation, ængstelse, nervøsitet, søvnløshed, hyperkinesis, tremor og gastrointestinale gener.

Buprefarm bør ikke anvendes i højere doser end anbefalet.

Patienter med feber eller udsættelse for ekstern varme
Patienter, som anvender plastret, bør informeres om, at applikationsstedet ikke må udsættes for ekstern varme, så som varmepuder, varmetæpper, varmelamper, sauna, karbad og opvarmede vandsenge etc., da dette kan medføre en stigning i absorptionen af buprenorphin. Ved behandling af febrile patienter skal man være opmærksom på, at feber også kan medføre en stigning i absorptionen med øgede plasmakoncentrationer af buprenorphin til følge og derved øget risiko for opioid-reaktioner.

Serotoninsyndrom

Samtidig administration af Buprefarm 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.

Det endokrine system

Opioider kan påvirke hypothalamus-hypofyse-binyre- eller gonade-aksen. Ændringer inkluderer stigning i serumprolaktin og fald i plasmaniveau af kortisol og testosteron. Kliniske symptomer kan forekomme som resultat af disse hormonændringer.

Bupenorphin er en partiel μ-opioidagonist

Buprenorphin frembringer morfinlignende virkninger, herunder eufori og fysisk afhængighed, men omfanget af disse virkninger ser ud til at være mindre end for sammenlignelige doser af fulde μ-opioidagonister. Administration af buprenorphin til personer, der er fysisk afhængige af fulde μ-opioidagonister, kan fremkalde et abstinenssyndrom afhængigt af niveauet af den fysiske afhængighed samt tidspunkt og dosis af buprenorphin.

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

Buprenorphin må ikke anvendes samtidig med MAO-hæmmere eller til patienter, som har fået MAO-hæmmere inden for de seneste to uger (se pkt. 4.3).

Effekt af andre aktive substancer på buprenorphins farmakokinetik

Buprenorphin metaboliseres primært ved glukuronidering og i mindre udstrækning (ca. 30 %) af CYP3A4.

Samtidig behandling med CYP3A4-hæmmere kan føre til forhøjede plasmakoncentrationer med forstærket effekt af buprenorphin.

Undersøgelser med CYP3A4-hæmmeren ketoconazol viste ikke klinisk relevante stigninger i middelmaksimum (Cmax) eller total (AUC) buprenorphineksponering for buprenorphin med ketoconazol sammenlignet med buprenorphin alene.

Interaktionen mellem buprenorphin og CYP3A4 enzyminducere er ikke undersøgt. Samtidig anvendelse af buprenorphin og enzyminducere (f.eks. phenobarbital, carbamazepin, phenytoin og rifampicin) kan muligvis føre til øget clearance, som kunne resultere i nedsat effekt.

Reduktion af blodgennemstrømning i leveren fremkaldt af nogle generelle anæstetika (f.eks. halothan) eller andre lægemidler kan medføre nedsat eliminationshastighed af buprenorphin i leveren.

Farmakodynamiske interaktioner

*Buprenorphin bør anvendes med forsigtighed med*

* + - * Andre midler der dæmper centralnervesystemet: Andre opioidderivater (smertestillende midler og hostemidler indeholdende f.eks. morphin, dextropropoxyphen, codein, dextromethorphan eller noscapin).
			* Gabapentinoider: Samtidig brug af Buprefarm med gabapentinoider (gabapentin og pregabalin) kan resultere i respirationsdepression, hypotension, dyb sedation, koma eller død (se afsnit 4.4).
* Visse antidepressive midler, sedative H1-receptor antagonister, alkohol, anxiolytika, neuroleptika, clonidin og beslægtede substanser. Disse kombinationer øger den CNS dæmpende aktivitet.
* Sedativa såsom benzodiazepiner eller beslægtede lægemidler:

Samtidig anvendelse af opioider med sedativa såsom 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 bør begrænses (se pkt. 4.4). Sådanne midler inkluderer sedativa eller hypnotika, generelle anæstetika, andre opioid-analgetika, phenothiaziner, centralt virkende antiemetika, benzodiazepiner og alkohol.

* 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).
* Samtidig administration af buprenorphin med antikolinergika eller medicin med antikolinerg virkning (f.eks. tricykliske antidepressiva, antihistaminer, antipsykotika, muskelafslappende midler, anti-Parkinson lægemidler kan resultere i øgede antikolinerge bivirkninger.

Buprenorphin er beskrevet til at fungere som en ren my receptoragonist ved typiske analgetiske doser. I kliniske undersøgelser med buprenorphin fik forsøgspersoner rene my agonistopioider (op til 90 mg oral morphin eller orale morphinækvivalenter pr. dag) og blev derefter skiftet til buprenorphin. Der var ingen rapporter om abstinenssyndrom eller opioidabstinenser under konvertering fra oprindeligt opioid til buprenorphin (se pkt. 4.4).

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Fertilitet

Der foreligger ingen data på buprenorphins effekt på fertilitet hos mennesker. I et fertilitets- og tidlig embryoudviklingsstudie blev der ikke observeret påvirkning af reproduktionsparametre hos han- og hunrotter (se pkt. 5.3).

Graviditet

Der er ingen data ved anvendelse af buprenorphin til gravide kvinder. Undersøgelser i dyr har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

Buprenorphin krydser placenta. Buprenorphin og den aktive metabolit norbuprenorphin kan måles i nyfødtes serum, urin og mekonium efter eksponering in utero. Mod slutningen af graviditeten kan høje doser af buprenorphin fremkalde respirations­depression i nyfødte, selv efter en kort administrationsperiode. Langtidsbehandling med buprenorphin under graviditeten kan resultere i abstinenssymptomer hos den nyfødte.

Derfor bør buprenorphin ikke anvendes under graviditet og til kvinder i den fødedygtige alder, som ikke anvender effektiv antikonception, medmindre den forventede fordel opvejer den potentielle risiko for fosteret.

Amning

Buprenorphin udskilles i mælk hos mennesker. Undersøgelser i rotter har vist at buprenorphin kan hæmme mælkeproduktion. Tilgængelige farmakodynamiske/toxiko­logiske data fra dyr har vist udskillelse af buprenorphin i mælk (se pkt. 5.3). Risiko for den nyfødte/spædbarnet kan ikke udelukkes. Buprefarm bør anvendes med forsigtighed under amning.

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

Mærkning

Buprenorphin har stor indflydelse på evnen til at køre bil og betjene maskiner. Selv når buprenorphin anvendes ifølge instruktionerne, kan det påvirke patientens reaktionsevne i en sådan grad, at vejsikkerhed og evne til at betjene maskiner kan være nedsat. Dette gælder især i starten af behandlingen og ved samtidig brug af andre centralt virkende stoffer, herunder alkohol, beroligende midler, sedativa og hypnotika. Lægen bør give en individuel anbefaling. En generel restriktion er ikke nødvendig i tilfælde, hvor der anvendes en stabil dosis.

Patienter, der er påvirket og oplever bivirkninger (f.eks. svimmelhed, døsighed, sløret syn), ved start af behandling eller ved titrering til en højere dosis, bør ikke køre bil eller betjene maskiner. Det samme gælder i mindst 24 timer efter at plastret er fjernet.

**4.8 Bivirkninger**

Alvorlige bivirkninger i forbindelse med buprenorphin behandling i klinisk anvendelse svarer til dem, der er set med andre opioid analgetika, inklusiv respiratorisk depression (specielt ved samtidig anvendelse af andre CNS dæmpende midler) og hypotension (se pkt. 4.4).

Følgende bivirkninger er set:

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **System organ klasse****MedDRA** | **Meget almindelige (≥1/10)** | **Almindelige (≥1/100 til <1/10)** | **Ikke almindelige (≥1/1000 til <1/100)** | **Sjældne (≥1/10,000 til <1/1000)** | **Meget sjældne (<1/10,000)** | **Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhånden- værende data)** |
| Immunsystemet  |  |  | Overfølsomhed | Anafylaktiske reaktioner |  | Anafylaktoide reaktioner  |
| Metabolisme og ernæring |  | Anoreksi |   | Dehydre-ring |  |  |
| Psykiske forstyrrelser |  | Konfusion, depression, insomnia, nervøsitet, ængstelse  | Søvnforstyrrelser, rastløshed, agitation, euforisk sinds­tilstand, affektlabilitet, hallucinationer, mareridt, nedsat libido, aggression | Psykotiske lidelser | Afhængighed, humørsvingninger  | Depersonalisation |
| Nervesystemet | Hovedpine, svimmelhed, somnolens  | Tremor  | Sedering, smagsforstyrrelser, dysartri, hypæstesi, nedsat hukommelse, migræne, synkope, anormal koordination, koncentrationsforstyrrelser, paræstesier  | Balanceproblemer, taleforstyrrelser | Ufrivillige muskel-trækninger  | Kramper, søvnapnø |
| Øjne |  |  | Tørre øjne, sløret syn  | Synsforstyrrelser, ødem af øjenlåg, miosis  |  |  |
| Øre og labyrint |  |  | Tinnitus, vertigo  |  | Ørepine |  |
| Hjerte |  |  | Palpitationer, takykardi  | Angina pectoris |  |  |
| Vaskulære sygdomme |  |  | Hypotension, kredsløbskollaps, hypertension, rødmen og varmefornemmelse i ansigtet  | Vasodilatation, orthostatic hypotension  |  |  |
| Luftveje, thorax og media-stinum |   | Dyspnø  | Hoste, hiven efter vejret, hikke  | Respirationsdepression, respirations­svigt, forværret astma, hyperventilation, rhinitis  |  |  |
| Mave-tarm-kanalen | Forstoppelse, kvalme, opkastning  | Mavesmerter, diarré, dyspepsi, mundtørhed  | Flatulens | Dysfagi,ileus  |  | Divertikulitis |
| Lever og galdeveje |  |  |  |  |  | Galdestenskolik |
| Hud og subkutane væv | Pruritus, erytem  | Udslæt, svedtendens, eksantem  | Tør hud, nældefeber, kontakt dermatitis  | Ødemer i ansigtet  | Filipenser, små blærer | Misfarvning af huden på applikatonsstedet |
| Knogler, led, muskler og bindevæv |  | Svækkelse af muskler  | Myalgi, muskelsammentrækninger |  |  |  |
| Nyrer og urinveje |  |  | Urininkontinens, urinretention, forsinket vandladning  |  |  |  |
| Det reproduktive system og mammae |  |  |  | Nedsat erektions-evne, seksuel dysfunk-tion  |  |  |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Reaktion på applikationsstedet 1 | Træthed, asteni, perifere ødemer  | Udmattelse, pyreksi, kulderystninger, ødem, abstinenssymptomer dermatitis på applikationsstedet\*, bryst-smerter  | Influenza-lignende symptomer |  | Neonatale abstinens-symptomer |
| Undersøgelser |  |  | Øget alaninaminotransferase, vægttab  |  |  |  |
| Traumer, forgiftninger og behand­lingskomplikationer |  |  | Tilfældig skade, fald  |  |  |  |

\* I nogle tilfælde er set forsinkede lokale allergiske reaktioner med tydelige tegn på inflammation. I sådanne tilfælde skal behandling med buprenorphin stoppes.

1 Inkluderer erythem på applikationsstedet, ødem på applikationsstedet, kløe på applikationsstedet, udslæt på applikationsstedet.

Afhængighed

Gentagen brug af buprenorphin kan føre til afhængighed, selv ved terapeutiske doser. Risikoen for afhængighed kan variere afhængigt af en patients individuelle risikofaktorer, dosis og varighed af opioidbehandling (se afsnit 4.4).

Abstinenssymptomer er ikke sandsynlige efter ophør med buprenorphin. Dette skyldes den meget langsomme dissociation af buprenorphin fra opioid receptorerne og det gradvise fald i buprenorphin serumkoncentrationerne (sædvanligvis over 30 timer efter at sidste plaster er fjernet). Dog kan abstinenssymptomer, svarende til dem der ses ved ophør med opioidbehandling, ikke fuldstændigt udelukkes efter lang tids brug af buprenorphin. Disse symptomer inkluderer: uro, ængstelse, nervøsitet, søvnløshed, hyperkinesi, skælven og gastrointestinale forstyrrelser.

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 mistænkte bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

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

**4.9 Overdosering**

Symptomer

Der kan forventes symptomer svarende til de symptomer, der ses med andre centralt virkende analgetika. Symptomerne kan inkludere respiratorisk depression, herunder apnø, sedering, døsighed, kvalme, opkastning, kardiovaskulær kollaps og udtalt miosis.

Behandling

Fjern alle plastre i kontakt med patienten. Etabler og oprethold frie luftveje, mekanisk eller kontrolleret ventilation efter sædvanlige retningslinjer og hold en passende kropstemperatur og væskebalance. Oxygen, intravenøs væske, vasopressorer eller anden understøttende hjælp skal iværksættes efter sædvanlige retningslinjer.

En specifik opioidantagonist, som naloxon, kan modvirke effekten af buprenorphin, selvom naloxon kan være mindre effektiv end andre my opioid agonister til at modvirke effekten af buprenorphin. Behandling skal gives som kontinuerlig intravenøs naloxon med vanlige doseringer, men højere doseringer kan være nødvendige.

**4.10 Udlevering**

A§4 (kopieringspligtigt)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Analagetika, opioider, ATC-kode: N 02 AE 01

Buprenorphin er en partiel opioid agonist, der virker ved my opioid receptoren. Det har også en antagonistisk virkning på kappa opioid receptoren.

Andre farmakologiske virkninger

*In vitro* forsøg og dyreforsøg indikerer, at der er forskellige virkninger af naturlige opioider såsom morphin på immunsystemet. Den kliniske signifikans af disse observationer er ukendt. Det vides ikke, hvorvidt buprenorphin, der er et semisyntetisk opioid, har immunologiske virkninger svarende til morphin.

Ligesom for andre opioid-analgetika er der risiko for respirationsdepression ved brug af buprenorphin. Det tyder dog på, at graden af respirationsdepression kan relateres til buprenorphins partielle agonistegenskaber, og der er rapporteret en maksimal effekt efter intravenøse doser over 2 mikrogram/kg. Respirationsdepression forekommer sjældent ved terapeutiske doser med depotplaster (op til 40 mikrogram/time).

Der er vist effekt i syv væsentlige fase III undersøgelser af op til 12 ugers varighed hos patienter med non-maligne smerter af forskellig oprindelse. Disse omfattede patienter med moderat til svær osteoartrose og rygsmerter. Buprenorphin viste klinisk signifikant reduktion i smertescore (ca. 3 point på BS-11-skalaen) og signifikant større smertekontrol sammenlignet med placebo.

Der er også foretaget et længerevarende, open-label udvidet studie (n = 384) hos patienter med non-maligne smerter. Ved kronisk anvendelse opnåede 63% af patienterne smertekontrol i 6 måneder, 39% af patienterne i 12 måneder, 13% af patienterne i 18 måneder og 6% i 21 måneder. Ca. 17% blev stabiliseret på 5 mg dosis, 35% på 10 mg dosis og 48% på 20 mg dosis.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Der er tegn på enterohepatisk recirkulation.

Undersøgelser i ikke gravide og i gravide rotter har vist, at buprenorphin passerer blod-hjerne barrieren og placenta. Koncentrationerne i hjernen (som kun indeholdt uomdannet buprenorphin) efter parenteral indgift var 2-3 gange højere end efter oral indgift. Efter intramuskulær eller oral indgift akkumuleres buprenorphin tilsyneladende i det føtale gastrointestinale lumen – sandsynligvis som følge af galdeudskillelse, da enterohepatisk cirkulation ikke er fuldt udviklet.

Hvert plaster afgiver en konstant mængde buprenorphin i op til syv døgn. Steady-state opnås i løbet af den første applikation. Efter fjernelse af buprenorphin, falder buprenorphin koncentrationen initialt med ca. 50% på 12 timer. Den gennemsnitlige halveringstid er rapporteret til derefter at være mellem 30 og 45 timer.

Absorption

Efter applikation af buprenorphin depotplaster, diffunderer buprenorphin fra plastret gennem huden. I klinisk farmakologiske studier er mediantiden for "buprenorphin 10 mikrogram/time" til opnåelse af detekterbare buprenorphin-koncentrationer (25 picogram/ml) ca. 17 timer. En analyse af restkoncentration af buprenorphin i plaster efter 7 døgns brug viser afgift af ca. 15% af det oprindelige indhold. Et biotilgængelighedsstudie overfor intravenøs indgift bekræfter, at denne mængde bliver systemisk absorberet. Buprenorphinkoncentrationerne forbliver relativt konstante i løbet af de 7 døgn, plastret sidder på.

*Applikationssted*

En undersøgelse med raske forsøgspersoner viste, at den farmakokinetiske profil af buprenorphin fra buprenorphin depotplaster er den samme ved applikation på ydre overarm, øvre bryst, øvre ryg eller siden af brystet (midtaksial linie, 5. mellemrum mellem ribbenene). Absorptionen varierer i nogen udstrækning afhængig af applikationsstedet og eksponeringen er højst ca. 26 % højere ved applikation på øvre ryg sammenlignet med siden af brystet.

En undersøgelse med raske forsøgspersoner, der gentagne gange har fået buprenorphin depotplaster på samme sted, viste en næsten fordoblet eksponering med en 14 dages hvileperiode. Derfor anbefales skiftende applikationssteder, og et nyt plaster bør ikke sættes på samme sted i de efterfølgende 3-4 uger.

I en undersøgelse med raske forsøgspersoner medførte anvendelse af varmepude direkte på buprenorphin plastret en forbigående stigning på 26-55% i blodkoncentrationen af buprenorphin. Koncentrationerne blev normale igen indenfor 5 timer efter fjernelse af varmepuden. Derfor anbefales varmekilder ikke direkte på buprenorphinplastret, som f.eks. varmedunke, varmepuder, varmetæpper. En varmepude på buprenorphinplaster-applikationsstedet lige efter fjernelse af plastret, ændrede ikke absorptionen fra huddepotet.

Distribution

Buprenorphin bindes ca. 96% til plasmaproteiner.

Studier med intravenøs buprenorphin har vist et stort distributionsvolumen, som antyder en udstrakt distribution af buprenorphin. I en undersøgelse med intravenøs buprenorphin til raske forsøgspersoner var distributionsvolumen ved steady-state 430 l, hvilket afspejler det store distributionsvolumen og lipofile egenskaber ved det aktive stof.

Efter intravenøs indgift udskilles buprenorphin og dets metabolitter i galden, og i løbet af adskillige minutter bliver det distribueret til cerebrospinalvæsken. Buprenorphin-koncentrationerne i cerebrospinalvæsken er ca. 15-25% af de samtidige plasmakoncentrationer.

Biotransformation og eliminering

Buprenorphins metabolisme i huden efter buprenorphin depotplaster applikation er ubetydelig. Efter transdermal indgift, elimineres buprenorphin via hepatisk metabolisme med deraf følgende udskillelse i galde, og udskillelse af opløselige metabolitter via nyrerne. Den hepatiske metabolisme via CYP3A4 og UGT1A1/1A3 enzymer resulterer i to hovedmetabolitter, norbuprenorphin og buprenorphin-3-O-glucuronid. Norbuprenorphin glukuronideres før eliminering. Buprenorphin elimineres også i fæces. I et studie med post-operative patienter var buprenorphins totale clearance ca. 55 l/time.

Norbuprenorphin er buprenorphins eneste kendte aktive metabolit.

Effekt af buprenorphin på andre aktive stoffers farmakokinetik

*In-vitro* studier i humane mikrosomer og hepatocyter viser, at buprenorphin ikke hæmmer metabolisme katalyseret af CYP450 enzymerne CYP1A2, CYP2A6 og CYP3A4 i koncentrationer opnået med buprenorphin depotplaster 20 µg/t. Effekten på metabolisme katalyseret af CYP2C8, CYP2C9 og CYP2C19 er ikke undersøgt.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Systemisk toksicitet og hudtoksicitet

I enkelt- og flerdosis-toksicitetsforsøg med rotter, marsvin, kaniner, hunde og dværggrise, forårsagede buprenorphin minimale eller ingen systemiske bivirkninger, hvorimod hudirritation observeredes hos alle undersøgte arter. Tilgængelige toksikologiske data viste ingen tegn på sensibiliseringspotentiale for additiverne i plastret.

Reproduktions- og udviklingstoksicitet

Der blev ikke observeret påvirkning af fertilitet eller generel reproduktionsevne hos rotter behandlet med buprenorphin. I studier af embryoføtal toksicitet af buprenorphin hos rotter og kaniner blev der ikke observeret embryoføtal toksicitet. I et studie af pre- og postnatal udviklingstoksicitet af buprenorphin blev der observeret mortalitet hos ungerne, nedsat kropsvægt hos ungerne og samtidig nedsat fødeindtag og kliniske tegn.

Genotoksicitet

Et standardbatteri af genotoksiske tests tyder på, at buprenorphin ikke er genotoksisk.

Carcinogenicitet

Langtidsundersøgelser i rotter og mus viste ingen tegn på carcinogent potentiale relevant for mennesker.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Klæbende matrix (med buprenorphin)

Povidon

Levulinsyre

Oleyloleat

Poly[acrylsyre-co-butylacrylat-co-(2-ethylhexyl)acrylat-co-vinylacetat]

Klæbende matrix (uden buprenorphin)

Poly[(2-ethylhexyl)acrylat-co-glycidylmethacrylat-co-(2-hydroxyethyl)acrylat-co-vinylacetat]

Adskillende folie mellem de klæbende matricer med og uden buprenorphin

Polyethylenterephthalatfilm

Bagbeklædningslag

Polyester

Dækpapir

Polyethylenterephthalatfilm (silikoniseret)

Blåt printblæk.

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant

**6.3 Opbevaringstid**

5 mikrogram/time

24 måneder

10 mikrogram/time og 15 mikrogram/time

24 måneder.

20 mikrogram/time, 25 mikrogram/time, 30 mikrogram/time og 40 mikrogram/time

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

5 mikrogram/time, 10 mikrogram/time og 15 mikrogram/time

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

20 mikrogram/time, 25 mikrogram/time, 30 mikrogram/time og 40 mikrogram/time

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Hver forseglet, børnesikret pose er sammensat af kompositlagsmateriale, bestående af papir/PET/PE/Aluminium/Poly(acrylsyre-co-ethylen) (=Surlyn).

En pose indeholder et depotplaster.

Pakningsstørrelser: 1, 2, 3, 4, 5, 8 10, 12 individuelt forseglede depotplastre.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ved skift af plaster fjernes det brugte plaster. Det bøjes på midten med klæbesiden indad og kasseres på forsvarlig vis.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Orifarm Generics A/S

Energivej 15

5260 Odense S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

5 mikrogram/time: 55790

10 mikrogram/time: 55791

15 mikrogram/time: 61096

20 mikrogram/time: 55792

25 mikrogram/time: 63380

30 mikrogram/time: 63381

40 mikrogram/time: 63382

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

2. juni 2016

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

17. marts 2025