

 15. marts 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

 **for**

**Bupremyl, depotplastre**

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

29867

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Bupremyl

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

5 mikrogram/time

Hvert depotplaster (6,25 cm2 aktivt overfladeareal) indeholder 5 mg buprenorphin og frigiver 5 mikrogram buprenorphin pr. time over en 7-dages periode.

10 mikrogram/time

Hvert depotplaster (12,5 cm2 aktivt overfladeareal) indeholder 10 mg buprenorphin og frigiver 10 mikrogram buprenorphin pr. time over en 7-dages periode.

20 mikrogram/time

Hvert depotplaster (25 cm2 aktivt overfladeareal) indeholder 20 mg buprenorphin og frigiver 20 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" med blåt blæk.

10 mikrogram/time

Rektangulært, beigefarvet plaster med afrundede hjørner, mærket "Buprenorphin" og "10 μg/h" med blåt blæk.

20 mikrogram/time

Rektangulært, beigefarvet plaster med afrundede hjørner, mærket "Buprenorphin" og "20 μg/h" med blåt blæk.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

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

Bupremyl er ikke egnet til behandling af akutte smerter.

Bupremyl er indiceret til voksne.

**4.2 Dosering og administration**

**Dosering**

Patienter på 18 år og derover

Initialt anvendes den laveste buprenorphin (Bupremyl 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 Bupremyl kan det være nødvendigt med supplerende behandling med korttidsvirkende smertestillende midler (se pkt. 4.5), indtil der er opnået smertestillende effekt med Bupremyl.

Dosis af Bupremyl kan ved behov optitreres efter 3 dage, når den maksimale effekt af en given dosis er opnået. Efterfølgende forhøjelse af dosis kan titreres efter behovet for supplerende smertelindring og efter patientens analgetiske respons på plasteret.

For at øge dosis skal det anvendte plaster udskiftes med et større Bupremyl-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 hudområde i de efterfølgende 3-4 uger (se pkt. 5.2). Patienten bør kontrolleres omhyggeligt og regelmæssigt for at vurdere den optimale dosis og behandlingsvarighed.

Bupremyl skal appliceres hver 7. dag.

*Skift fra opioider*

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

*Varighed af behandlingen*

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

*Ophør med behandlingen*

Efter fjernelse af plasteret 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 Bupremyl skal afløses af anden opioidbehandling. Generelt bør der ikke administreres et efterfølgende opioid inden for 24 timer, efter plasteret er fjernet. I øjeblikket findes kun begrænset information om startdosis af andre opioider givet efter ophør med depotplasteret (se pkt. 4.5).

Særlige populationer

*Ældre*

Dosisjustering af Bupremyl er ikke nødvendigt til ældre patienter.

*Nedsat nyrefunktion*

Der er ikke behov for særlig dosisjustering af Bupremyl til patienter med nedsat nyrefunktion.

*Nedsat leverfunktion*

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

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

*Patienter i behandling md CYP3A4-hæmmere*

Patienter, som allerede er i behandling med CYP3A4-hæmmere, bør have deres dosis af Bupremyl titreret nøje, da CYP3A4-hæmmere kan forøge koncentrationen af buprenorphin (se pkt. 4.5). En reduceret dosis kan være tilstrækkelig hos disse patienter.

*Pædiatrisk population*

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

**Administration**

Bupremyl er til transdermal anvendelse.

Plasteret anvendes på huden i 7 dage.

Plasteret må ikke deles eller klippes i mindre stykker.

Plasteret bør ikke anvendes, hvis brevets forsegling er brudt.

Påsætning af plasteret

Bupremyl 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. Sæt ikke plasteret på steder med store ar. Bupremyl 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 eksfolierende midler. Huden skal være tør, før plasteret sættes på. Bupremyl skal påsættes umiddelbart efter, at det er taget ud af det forseglede brev. Efter fjernelse af beskyttelseslaget presses depotplasteret 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. Plasteret skal bæres uafbrudt i 7 døgn. Brusebadning, badning og svømning burde ikke påvirke plasteret. Hvis et plaster falder af, skal et nyt påsættes og bæres i 7 dage.

**4.3 Kontraindikationer**

* overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* opioid-afhængige patienter og til 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 bør anvendes med særlig forsigtighed til patienter med:

* respirationsdepression
* søvnapnø
* akut alkoholforgiftning
* skader i hovedet
* chok
* reduceret bevidsthedsniveau af uvis årsag
* intrakranielle læsioner eller øget intrakranielt tryk
* alvorligt nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2)
* obstipation

Buprenorphin kan sænke tærsklen for krampeanfald hos patienter med en krampeanamnese.

*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.

 *Risiko ved samtidig brug af sedativa som f.eks. benzodiazepiner eller lignende lægemidler:*

 Samtidig anvendelse af opioider som f.eks. Bupremyl og sedativa som f.eks. benzodiazepiner eller lignende lægemidler kan forårsage sedation, respirationsdepression, koma og død. På grund af disse risici bør samtidig ordination af sedativa, som f.eks. benzodiazepiner eller lignende lægemidler, forbeholdes patienter, som ikke har alternative behandlingsmuligheder. I tilfælde af, at det besluttes at ordinere Bupremyl samtidigt med sedativa, bør den laveste effektive dosis anvendes, og behandlingsvarigheden bør være så kort som muligt.

Buprenorphin er blevet sat i forbindelse med signifikant respiratorisk depression, især anvendt intravenøst. Der er rapporteret dødsfald hos stofmisbrugere, som har misbrugt buprenorphin intravenøst, sædvanligvis i kombination med benzodiazepiner. Yderligere overdosisrelaterede dødsfald er set som følge af alkohol og benzodiazepiner anvendt i kombination med buprenorphin. Der bør udvises forsigtighed ved ordination af Bupremyl til patienter med kendt eller mistænkt stof- eller alkoholmisbrug, eller alvorlig psykisk lidelse.

 Patienten bør monitoreres tæt for tegn og symptomer på respirationsdepression og sedation.

 I denne henseende anbefales det på det kraftigste at informere patienten og hans/hendes eventuelle omsorgspersoner om at være opmærksom på disse symptomer (se pkt. 4.5).

Bupremyl 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.

Atleter bør være opmærksomme på, at dette lægemiddel kan medføre en positiv reaktion i dopingkontroltests.

Bupremyl bør ikke anvendes i højere doser end anbefalet.

*Patienter med feber eller som er udsat for ekstern varme*Patienter, som anvender plasteret, bør informeres om, at applikationsstedet ikke må udsættes for ekstern varme, såsom 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 Bupremyl 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.

Buprenorphin er en µ-opioidagonist der virker som fuld agonist for smertelindring og partiel agonist i forhold til respiratorisk depressive egenskaber (se pkt. 5.1)

*Langvarig behandlingseffekt og tolerance*

Alle patienter kan udvikle tolerance for den analgetiske virkning, hyperalgesi samt fysisk og psykisk afhængighed ved gentagen administration af opioider, mens delvis tolerance kan udvikles for visse bivirkninger, såsom opioidinduceret forstoppelse. Især hos patienter med kronisk ikke-cancerrelaterede smerter er det rapporteret, at der på længere sigt ikke nødvendigvis opnås reduceret smerteintensitet ved kontinuerlig opioidbehandling. Det anbefales, at der regelmæssigt foretages en ny evaluering ved fornyelse af recepten om, hvorvidt det er hensigtsmæssigt, at patienten fortsætter med at bruge Bupremyl. Når det er fastslået, at der ikke er nogen fordel ved at fortsætte, bør der udføres en gradvis nedtrapning for at tage hensyn til abstinenssymptomer.

*Opioidbrugsforstyrrelse (misbrug og afhængighed)*

Gentagen anvendelse af Bupremyl kan føre til opioidbrugsforstyrrelse (Opioid Use Disorder, OUD). Misbrug eller forsætlig misbrug af Bupremyl kan føre til overdosering og/eller død. Risikoen for at udvikle OUD øges hos patienter, der selv eller i familien (forældre eller søskende) har en historie med misbrugsrelaterede lidelser (herunder alkoholmisbrug), hos patienter, der ryger eller hos patienter, der har en historie med andre psykiske lidelser (f.eks. svær depression, angst eller personlighedsforstyrrelser). Patienter der behandles med opioider, særligt patienter med øget risiko for misbrug, bør overvåges for tegn på OUD såsom lægemiddelsøgende adfærd (f.eks. at anmode om fornyelse af en recept for tidligt). Dette omfatter en gennemgang af samtidig brug af andre opioider og psykoaktive lægemidler (f.eks. benzodiazepiner). For patienter med tegn og symptomer på OUD bør konsultation med en misbrugsspecialist overvejes. Hvis afbrydelse af opioider skal påbegyndes, se pkt. 4.4 ”Langvarig behandlingseffekt og tolerance”.

*Abstinenssyndrom*

Abstinenssyndrom kan forekomme ved pludselig seponering af behandlingen. Hvis der opstår abstinenssymptomer, er de generelt milde, starter oftest efter to dage og kan vare i op til to uger. Abstinenssymptomer inkluderer agitation, angst, nervøsitet, søvnløshed, hyperkinesi, tremor og gastrointestinale gener. Når en patient ikke længere har brug for behandling med buprenorphin, anbefales det at reducere dosis gradvist for at forhindre abstinenssymptomer. Administration af buprenorphin til personer, der er fysisk afhængige af en fuld µ-opioidagonist, kan udløse et abstinenssyndrom afhængigt af niveauet for fysisk afhængighed samt tid og dosis af buprenorphin.

Hos mennesker er der set begrænset euforiserende effekt af buprenorphin. Dette kan føre til misbrug af produktet, og der bør derfor udvises forsigtighed, når det ordineres til patienter der har, eller mistænkes at have, en historie med stof- eller alkoholmisbrug, eller alvorlig psykisk lidelse.

Det endokrine system

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

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

Bupremyl 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).

Bupremyl bør anvendes med forsigtighed ved samtidig administration af:

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).

Effekt af andre aktive substanser 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.

Studier med CYP3A4-hæmmeren ketoconazol viste ikke klinisk relevante stigninger i den gennemsnitlige maksimale (Cmax) eller totale (AUC) buprenorphin-eksponering efter buprenorphin sammen med ketoconazol sammenlignet med buprenorphin alene.

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

Reduktioner i 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), visse antidepressive midler, sedative H1-receptor-antagonister, alkohol, anxiolytika, neuroleptika, clonidin og beslægtede substanser. Disse kombinationer øger den CNS-dæmpende aktivitet.

Sedativa som f.eks. benzodiazepiner eller lignende lægemidler:

Samtidig brug af opioider og sedativa, som f.eks. benzodiazepiner eller lignende lægemidler, øger risikoen for sedation, respirationsdepression, koma og død på grund af den additive CNS-dæmpende virkning. Den laveste effektive dosis anvendes, og behandlingsvarigheden bør være så kort som muligt (se pkt. 4.4). Sådanne midler inkluderer sedativa eller hypnotika, generelle anæstetika, andre opioid-analgetika, phenothiaziner, centralt virkende antiemetika, benzodiazepiner og alkohol.

Buprenorphin er beskrevet til at fungere som en ren µ-receptoragonist ved typiske analgetiske doser. I kliniske studier med buprenorphin fik forsøgspersoner rene µ-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 skrift fra oprindeligt opioid til buprenorphin (se pkt. 4.4).

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Fertilitet

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

Graviditet

Der er ingen eller begrænsede data vedrørende anvendelse af buprenorphin til gravide kvinder. Dyrestudier 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 opioid-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. Studier i rotter har vist, at buprenorphin kan hæmme mælkeproduktion. Tilgængelige farmakodynamiske/toksiko­logiske data fra dyr har vist udskillelse af buprenorphin i mælk (se pkt. 5.3). Risiko for den nyfødte/spædbarnet kan ikke udelukkes. Bupremyl 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 i overensstemmelse med 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 behandlingsstart eller ved titrering til en højere dosis, bør ikke køre bil eller betjene maskiner. Dette gælder i mindst 24 timer, efter at plasteret er fjernet.

**4.8 Bivirkninger**

Alvorlige bivirkninger som kan være associeret med buprenorphin-behandling i klinisk anvendelse svarer til dem, der er set for andre opioid analgetika, inklusive respiratorisk depression (specielt ved samtidig anvendelse af andre CNS-dæmpende midler) og hypotension (se pkt. 4.4).

Følgende bivirkninger er rapporteret

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **MedDRA****System-organklasse** | **Meget almindelig (≥1/10)** | **Almindelig****(≥1/100 til <1/10)** | **Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100)** | **Sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000)** | **Meget sjælden (<1/10.000)** | **Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhånden-værende data)** |
| **Immunsystemet** |  |  | Hypersensitivitet | Anafylaktisk reaktion |  | Anafylaktoid reaktion |
| **Metabolisme og ernæring** |  | Anoreksi |  | Dehydrering |  |  |
| **Psykiske lidelser** |  | Forvirring, depression, insomnia, nervøsitet, angst | Søvnproblemer, rastløshed, agitation, euforisk sindstilstand, affektlabilitet, hallucinationer, mareridt, nedsat libido, aggression | Psykotiske lidelser | Afhængighed, humør-svingninger | Depersonal-isering |
| **Nervesystemet** | Hoved-pine, svimmel-hed, somnolens | Tremor | Sedation, smagsforstyr-relser, dysartri, hypæstesi, nedsat hukommelse, migræne, synkope, anormal koordination, koncentrationsforstyrrelser, paræstesier | Balance-problemer, taleforstyrrelser  | Ufrivillige muskelsammentrækninger | Kramper, søvnapnø,hyperalgesi |
| **Øjne** |  |  | Tørre øjne, sløret syn | Synsforstyrrelser, øjenlåg ødem, miose |  |  |
| **Øre og labyrint** |  |  | Tinnitus, vertigo |  | Ørepine |  |
| **Hjerte** |  |  | Palpitationer, takykardi | Angina pectoris |  |  |
| **Vaskulære lidelser** |  |  | Hypotension, kredsløbskollaps, hypertension, rødmen | Vasodilation, ortostatisk hypotension |  |  |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |  | Dyspnø | Hoste, hvæsen, hikke | Respirato-risk depres-sion, respirations-svigt, forværring af astma, hyperventilation, rhinitis |  |  |
| **Mave-tarm-kanalen** | Forstop-pelse, kvalme, opkastning | Mave-smerter, diarré, dyspepsi, tør mund | Flatulens | Dysfagi, ileus |  | Divertiku-litis |
| **Lever og galdeveje** |  |  |  |  |  | Galdestens-kolik |
| **Hud og subkutane væv** | Pruritus, erytem | Udslæt, svedten-dens, eksantem | Tør hud, nældefeber, kontakt dermatitis | Ødemer i ansigtet | Filipenser, små blærer | Misfarvning af huden på applikations-stedet |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |  | Muskel-svaghed | Myalgi, muskelspasmer |  |  |  |
| **Nyrer og urinveje** |  |  | Urininkontinens, urinretention, forsinket vandladning |  |  |  |
| **Det reproduktive system og mammae** |  |  |  | Erektil dysfunktion, seksuel dysfunktion |  |  |
| **Almene symptomer på administrations-stedet** | Reaktion på applikati-onsstedet1  | Træthed, asteni, perifere ødemer | Udmattelse, feber, kuldegysninger, ødem, abstinenssymptomer, dermatitis på applikationsstedet\*, brystsmerter | Influenza-lignende sygdom |  | Neonatale abstinenssymptomer |
| **Undersøgelser** |  |  | Øget alanin-aminotransferase, vægttab |  |  |  |
| **Traumer, forgiftninger og behandlings-komplikationer** |  |  | Tilfældig skade, fald |  |  |  |

\* I nogle tilfælde er der 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 og udslæt på applikationsstedet.

Buprenorphin har en lille risiko for fysisk afhængighed. Abstinenssymptomer er ikke sandsynlige efter ophør med buprenorphin. Dette skyldes den meget langsomme dissociation af buprenorphin fra opioid-receptorerne og det gradvise fald serumkoncentrationerne af buprenorphin (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 formodede 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, sedation, døsighed, kvalme, opkastning, kardiovaskulær kollaps og udtalt miosis.

Behandling

Fjern alle plastre fra patientens hud. Etabler og oprethold frie luftveje, vejrtrækningen skal understøttes og kontrolleres efter sædvanlige retningslinjer og en passende kropstemperatur og væskebalance skal opretholdes. Oxygen, intravenøs væske, vasopressorer og anden understøttende hjælp skal iværksættes efter sædvanlige retningslinjer.

En specifik opioid-antagonist, såsom naloxon, kan modvirke effekten af buprenorphin, selvom naloxon kan være mindre effektiv til at modvirke effekten af buprenorphin end for andre µ-opioid-agonister. Behandling skal gives som kontinuerlig intravenøs naloxon med de sædvanlige doseringer, men højere doser kan være nødvendige.

**4.10 Udlevering**

A§4 (kopieringspligtigt)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Analgetika, oripavine-derivater.

ATC-kode: N 02 AE 01.

Buprenorphin er en partiel opioid-agonist, der virker på µ-opioid-receptoren. Buprenorphin har også antagonistisk virkning på κ-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. Evidens tyder dog på, at buprenorphin er en partiel agonist med hensyn til dets respirationsdæmpende aktivitet, og der er rapporteret en loftseffekt efter intravenøse doser over 2 μg/kg. Respirationsdepression forekommer sjældent ved terapeutiske doser med depotplaster (op til 40 μg/time).

Der er demonstreret effekt i syv pivotale fase III-studier af op til 12 ugers varighed hos patienter med non-maligne smerter af forskellig oprindelse. Studierne inkluderede patienter med moderat og 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 udført et længerevarende, open-label extension-studie (n = 384) med patienter med non-maligne smerter. Ved kronisk dosering 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 dosen, 35 % på 10 mg dosen og 48 % på 20 mg dosen.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Der er tegn på enterohepatisk recirkulation.

Studier hos ikke-gravide og gravide rotter har vist, at buprenorphin passerer blod-hjerne-barrieren og placenta. Koncentrationerne i hjernen (som kun indeholdt uomdannet buprenorphin) efter parenteral administration var 2-3 gange højere end efter oral administration. Efter intramuskulær eller oral administration 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 med ca. 50 % på 12 timer (10-24 timer).

Absorption

Efter applikation af buprenorphin diffunderer buprenorphin fra plasteret gennem huden. I klinisk farmakologiske studier var mediantiden for "Bupremyl 10 mikrogram/time" til at levere 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 over for intravenøs indgift bekræfter, at denne mængde bliver systemisk absorberet. Buprenorphin-koncentrationerne forbliver relativt konstante, i løbet af de 7 døgn plasteret er appliceret.

Applikationssted

Et studie med raske forsøgspersoner viste, at den farmakokinetiske profil af buprenorphin fra Bupremyl er den samme ved applikation på ydre overarm, øvre bryst, øvre ryg eller siden af brystet (midtaksial linje, 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 fik buprenorphin 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 et studie med raske forsøgspersoner medførte anvendelse af varmepude direkte på plasteret en forbigående stigning på 26-55 % i blodkoncentrationen af buprenorphin. Koncentrationerne blev normale igen inden for 5 timer efter fjernelse af varmepuden. Derfor anbefales direkte varmekilder, f.eks. varmedunke, varmepuder eller varmetæpper ikke direkte på plasteret. En varmepude på applikationsstedet lige efter fjernelse af plasteret, ændrede ikke absorptionen fra huddepotet.

Fordeling

Buprenorphin bindes ca. 96 % til plasmaproteiner.

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

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

Biotransformation og elimination
Buprenorphins metabolisme i huden efter applikation er ubetydelig. Efter transdermal applikation elimineres buprenorphin via hepatisk metabolisme med efterfølgende udskillelse i galde, og udskillelse af opløselige metabolitter via nyrerne. Den hepatiske metabolisme via CYP3A4 og UGT1A1/1A3-enzymer resulterer i to hovedmetabolitter, henholdsvis norbuprenorphin og buprenorphin-3-O-glucuronid. Norbuprenorphin glukuronideres før elimination. 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 ved koncentrationer opnået med buprenorphin 20 mikrogram/time depotplaster. Effekten på metabolisme katalyseret af CYP2C8, CYP2C9 og CYP2C19 er ikke undersøgt.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Systemisk toksicitet og dermal toksicitet
I enkelt- og flerdosis-toksicitetsstudier med rotter, kaniner, marsvin, 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 plasteret.

Reproduktions- og udviklingstoksicitet
Der blev ikke observeret påvirkning af fertilitet eller generel reproduktionsevne hos rotter behandlet med buprenorphin.

I embryoføtale toksicitetsstudier med buprenorphin hos rotter og kaniner blev der ikke observeret embryoføtal toksicitet. I et studie af pre- og postnatal udviklingstoksicitet med buprenorphin blev der observeret mortalitet hos ungerne, nedsat kropsvægt hos ungerne og samtidig nedsat fødeindtag og kliniske tegn.

Genotoksicitet
En række genotoksiske standardtests indikerede, at buprenorphin ikke er genotoksisk.

Carcinogenicitet
Langtidsstudier med rotter og mus viste ingen tegn på carcinogent potentiale relevant for mennesker.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Klæbende matrix (med buprenorphin)

Povidon K90

Levulinsyre

Oleyloleat

Poly[acrylsyre-co-butylacrylat-co-(2-ethylhexyl)acrylat-co-vinylacetat] (5:15:75:5)

Klæbende matrix (uden buprenorphin)

poly[(2-ethylhexyl)acrylat-co-glycidylmethacrylat-co-(2-hydroxyethyl)acrylat-co-vinylacetat] (68:0,15:5:27)

Adskillende folie mellem de klæbende matricer med og uden buprenorphin

Polyethylenterephthalat

Bagsidefolie

Polyester

Beskyttelsesfilm

Polyethylenterephthalat, silikoniseret

Blåt blæk

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

5 mikrogram/time og 10 mikrogram/time

18 måneder.

20 mikrogram/time

36 måneder.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

5 mikrogram/time og 10 mikrogram/time

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

20 mikrogram/time

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Hvert børnesikrede brev er fremstillet af sammensatte lag, der består af papir/PET/PE/aluminium/poly(acrylsyre-co-ethylen).

Hvert brev indeholder et depotplaster.

Pakningsstørrelser: 2, 4, 8 og 12 enkeltvist forseglede depotplastre.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Mylan AB

Postboks 23033

104 35 Stockholm

Sverige

**Repræsentant**

Viatris ApS

Borupvang 1

2750 Ballerup

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

5 mikrogram/time: 56298

10 mikrogram/time: 56299

20 mikrogram/time: 56300

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

30. september 2016

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

15. marts 2023