

11. november 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Buprenorphin "Actavis", sublinguale resoribletter**

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

 27393

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Buprenorphin "Actavis"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 sublingual resoriblet indeholder 2 mg buprenorphin som buprenorphinhydrochlorid.

1 sublingual resoriblet indeholder 8 mg buprenorphin som buprenorphinhydrochlorid.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver 2 mg resoriblet indeholder 43,9 mg lactosemonohydrat og 0,19 mg sunset yellow (E110).

Hver 8 mg resoriblet indeholder 175,6 mg lactosemonohydrat og 0,76 mg sunset yellow (E110).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Sublinguale resoribletter

2 mg

Ikke-filmovertrukne, lys orange, 5×8 mm ovale, bikonvekse resoribletter mærket ’B’ på den ene side.

8 mg

Ikke-filmovertrukne, lys orange, 7,35×13,35 mm ovale, bikonvekse resoribletter mærket ’B’ på den ene side.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Substitutionsbehandling ved opioidafhængighed som en del af et program omfattende medicinsk, social og psykologisk behandling.

**4.2 Dosering og administration**

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

**Dosering**

Behandling med Buprenorphin "Actavis" sublinguale resoribletter er tiltænkt voksne og børn over 15 år, der er indstillet på at blive behandlet for afhængighed.

*Sikkerhedsforanstaltninger før administration af lægemidlet*

Det anbefales at foretage *baseline* leverfunktionsprøver og dokumentation for viral hepatitisstatus, inden behandlingen indledes. Patienter, som er positive for viral hepatitis, patienter i samtidig behandling med andre lægemidler (se pkt. 4.5) og/eller patienter med eksisterende leverdysfunktion har risiko for accelereret leverskade. Regelmæssig monitorering af leverfunktionen anbefales (se pkt. 4.4).

Følgende forhold bør overvejes 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 først administreres, når der optræder objektive og tydelige tegn på abstinenser (påvises f.eks. ved en score, der indikerer lette til moderate abstinenser på den validerede *Clinical Opioid Withdrawal Scale* (COWS)).

* **Hos heroinafhængige patienter eller patienter, der er afhængige af korttidsvirkende opioider:** Når behandlingen påbegyndes, skal den første dosis Buprenorphin "Actavis" administreres, når der optræder tegn på abstinenser, dog mindst 6 timer efter, patienten sidst brugte opioider.
* **Hos patienter i metadonbehandling:** Metadondosis skal reduceres til maksimalt 30 mg/dag, inden behandling med buprenorphin indledes. Den første dosis Buprenorphin "Actavis" skal først administreres, når der optræder tegn på abstinenser, dog mindst 24 timer efter, patienten sidst anvendte metadon. pga. den lange halveringstid af metadon. Buprenorphin kan udløse abstinenssymptomer hos metadonafhængige patienter.

*Indledende behandling (induktion)*

Den initiale dosis er 0,8-4 mg 1 gang daglig. En yderligere dosis buprenorphin 2-4 mg kan gives på første behandlingsdag afhængig af den enkelte patients behov.

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

*Dosisjustering og vedligeholdelse*

Buprenorphin-dosis øges gradvist i forhold til den kliniske effekt hos den enkelte patient. Den gennemsnitlige vedligeholdelsesdosis er 8 mg. Hovedparten af patienter vil ikke have brug for doser der overstiger 16 mg/dag. I kliniske undersøgelser blev effekt og sikkerhed af buprenorphin resoribletter dog undersøgt i doser op til 24 mg/dag.
Dosis titreres i henhold til fornyet vurdering af klinisk status og overordnet behandling af patienten. Utilfredsstillende stabilisering ved 16 mg/dag kan potentielt skyldes forkert brug eller samtidige psykiske lidelser. I dette tilfælde bør alternative behandlingsmuligheder overvejes.

Ved behandlingsstart anbefales det at udlevere buprenorphin daglig. Efter stabilisering kan patienter, der anses for at være pålidelige, forsynes med Buprenorphin "Actavis" til flere dages behandling. Det anbefales at begrænse mængden af Buprenorphin "Actavis" til 7 dage eller i henhold til de lokale retningslinjer.

*Mindre end daglig dosering*

Ved tilfredsstillende stabilisering kan frekvensen af buprenorphin-dosering nedsættes til hver anden dag med den dobbelte individuelt justerede daglige dosis. For eksempel kan en patient, som er stabiliseret på en daglig dosis på 8 mg, tage 16 mg hver anden dag uden dosering i dagene imellem. Dosis for en enkelt dag bør dog aldrig overskride 24 mg. Hos nogle patienter, hvor tilfredsstillende stabilisering er opnået, kan frekvensen af buprenorphin-dosering nedsættes til 3 gange om ugen (f.eks. mandag, onsdag og fredag). Dosis mandag og onsdag bør være dobbelt dosis af den individuelt justerede daglige dosis, og dosis fredag bør være 3 gange den individuelt justerede daglige dosis, uden dosering i dagene imellem. Dosis for en enkelt dag bør dog aldrig overskride 24 mg. Patienter som behøver en daglig dosis > 8 mg/dag finder muligvis ikke denne behandling tilfredsstillende.

Dosisreduktion og behandlingsophør

Ved tilfredsstillende stabilisering kan dosis med patientens samtykke reduceres til en lavere vedligeholdelsesdosis. I visse favorable tilfælde kan behandling seponeres. Tilgængeligheden af resoribletter i styrkerne 2 mg og 8 mg muliggør nedjustering af dosis. Patienter skal følges efter seponering af behandlingen pga. risiko for recidiv.

Særlige patientgrupper

*Ældre*

Sikkerheden og virkningen af buprenorphin hos ældre patienter over 65 år er ikke klarlagt. Der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

*Pædiatrisk population*

Buprenorphin bør ikke anvendes til børn under 15 år pga. manglende dokumentation for sikkerhed og virkning.

*Patienter med nedsat leverfunktion*

Indvirkningen af nedsat leverfunktion på buprenorphins farmakokinetik er blevet undersøgt i et postmarketing-studie. Buprenorphin metaboliseres i høj grad i leveren, og plasmaniveauerne af buprenorphin var højere hos patienter med moderat og svær nedsat leverfunktion end hos raske forsøgsdeltagere. Patienter bør monitoreres for tegn og symptomer på toksicitet eller overdosering som følge af øgede buprenorphin-niveauer. Buprenorphin "Actavis" sublinguale tabletter skal anvendes med forsigtighed hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2). Anvendelse af buprenorphin er kontraindiceret hos patienter med svær leverinsufficiens (se pkt. 4.3).

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

Dosismodifikation for buprenorphin er ikke nødvendigt hos patienter med nedsat nyrefunktion. Forsigtighed bør udvises ved dosering hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (CLcr< 30 ml/min) (se pkt. 5.2).

Administration

Der administreres sublingualt. Lægen skal rådgive patienten om, at sublingual administration er den eneste effektive og sikre administrationsvej for dette lægemiddel (se pkt. 4.4). Buprenorphin "Actavis" sublinguale resoribletter skal lægges under tungen, indtil de er helt opløst, hvilket normalt sker inden for 5 til 10 minutter.

Resoribletten må ikke sluges, knuses eller tygges.

Behandlingsmål og seponering

Før behandling med Buprenorphin "Actavis" påbegyndes, bør en behandlingsstrategi, herunder behandlingsvarighed og behandlingsmål, aftales med patienten. Under behandlingen bør der være hyppig kontakt mellem lægen og patienten for at evaluere behovet for fortsat behandling, overveje afslutning og justere doser efter behov. Når en patient ikke længere har brug for behandling med Buprenorphin "Actavis", kan det være tilrådeligt at trappe dosen gradvist ned for at forhindre abstinenssymptomer (se pkt. 4.4).

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
* Svær respirationsinsufficiens
* Svær leverinsufficiens
* Akut alkoholisme eller *delirium tremens*

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Advarsler

Buprenorphin "Actavis" sublinguale resoribletter anbefales kun til behandling af opioidafhængighed.

Det anbefales også, at behandlingen ordineres af en læge, som sikrer en omfattende behandling af de opioidafhængige patienter.

Anvendelse hos unge: På grund af mangel på data hos unge (15-<18 år), bør patienter i denne aldersgruppe monitoreres særligt nøje under behandlingen.

Lægen bør overveje risikoen for misbrug og fejlagtig anvendelse (f.eks. intravenøs indgift), særligt i begyndelsen af behandlingen.

*Forkert brug, misbrug og ulovlig brug*

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

Suboptimal behandling med buprenorphin kan forårsage stofmisbrug hos patienten, hvilket fører til en overdosis eller ophør af behandlingen. En patient, der er underdoseret med buprenorphin, kan fortsætte med at reagere på ukontrollerede abstinenssymptomer og trang ved selvmedicinering med opioider, alkohol eller andre sedativ-hypnotiske midler, som for eksempel benzodiazepiner.

For at minimere risikoen for forkert brug, misbrug eller ulovlig brug skal lægen anvende passende forholdsregler i forbindelse med ordinering og udlevering af buprenorphin, såsom at undlade at ordinere flere pakninger tidligt i behandlingsforløbet og ved at lade patienten komme til opfølgningskonsultationer med klinisk monitorering, der er passende for patientens behov.

*Tolerance og opioidbrugsforstyrrelse (misbrug og afhængighed)*

Tolerance, fysisk og psykisk afhængighed, og opioidmisbrug kan udvikles ved gentagen administration af opioider som Buprenorphin "Actavis". Misbrug af Buprenorphin "Actavis" 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 "Actavis" påbegyndes og under behandlingen, bør behandlingsmål og en seponeringsplan aftales med patienten (se pkt. 4.2).

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.

*Risiko ved samtidig brug af sedativa, såsom benzodiazepiner eller beslægtede lægemidler*

Samtidig brug af buprenorphin og sedativa, såsom benzodiazepiner eller beslægtede lægemidler, kan resultere i sedation, respirationsdepression, koma og død. Som følge af disse risici bør ordination samtidig med disse sedativa forbeholdes patienter, som ikke har andre behandlingsmuligheder. Hvis det besluttes at ordinere buprenorphin samtidig med sedativa, bør der anvendes den laveste effektive dosis, og behandlingsvarigheden bør være så kort som mulig.

Patienterne bør følges tæt for tegn og symptomer på respirationsdepression og sedation. I denne henseende anbefales det på det kraftigste at informere patienterne og deres omsorgspersoner om at være opmærksomme på disse symptomer (se pkt. 4.5).

*Søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser*

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

*Respirationsdepression*

Der er rapporteret en række dødsfald forårsaget af respirationsdepression, særligt når buprenorphin blev anvendt samtidigt med benzodiazepiner (se pkt. 4.5), eller når buprenorphin ikke blev anvendt i henhold til lægens anvisninger. Der er også rapporteret dødsfald i forbindelse med samtidig behandling med buprenorphin og andre lægemidler, der forårsager depression af centralnervesystemet såsom alkohol eller andre opioider. Der kan forekomme potentielt dødelig respirationsdepression, hvis buprenorphin administreres til ikke-opioidafhængige individer, som ikke er tolerante over for opioiders virkning.

Dette produkt skal anvendes med forsigtighed hos patienter med respirationsinsufficiens (f.eks. kronisk obstruktiv lungesygdom, astma, cor pulmonale, nedsat respiratorisk reserve, hypoksi, hyperkapni, allerede eksisterende respiratorisk depression eller kyfoscoliose).

Buprenorphin kan medføre alvorlig, muligvis dødelig, respiratorisk depression hos børn, som utilsigtet indtager dette. Beskyt børn mod eksponering.

*CNS-depression*

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

*Afhængighed*

Buprenorphin er en partiel agonist på μ-opioidreceptoren, og kronisk administration kan medføre afhængighed af opioidtypen. Både dyreforsøg og kliniske undersøgelser har vist, at buprenorphin kan medføre afhængighed, men i en lettere grad end en ren agonist (f.eks. morfin).

Pludseligt behandlingsophør kan resultere i en afhængighed, der kan være forsinket i starten.

*Hepatitis og leverlidelser*

Der er rapporteret om akut leverskade hos opioidafhængige stofmisbrugere, både i kliniske studier og i bivirkningsrapporter udført efter markedsføring. Spektret af anomalier rækker fra forbigående asymptomatisk forhøjede levertransaminaser til rapporter om cytolytisk hepatitis, leversvigt, levernekrose, hepatorenalt syndrom og hepatisk encefalopati samt dødsfald. I mange tilfælde kan eksisterende leverenzymanomalier, genetisk sygdom, infektion med hepatitis B- eller hepatitis C-virus, alkoholmisbrug, anoreksi, samtidig behandling med andre potentielt hepatotoksiske lægemidler og samtidigt intravenøst stofmisbrug spille en årsagsfremkaldende eller medvirkende rolle. Disse underliggende faktorer skal tages i betragtning, inden ordinering af buprenorphin og under behandlingen. Hvis der er mistanke om en leverlidelse, skal der foretages yderligere biologiske og ætiologiske vurderinger. Afhængigt af resultaterne kan buprenorphin 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 indledes, skal lægen være opmærksom på buprenorphins partielle agonistprofil og at det kan udløse abstinenssymptomer hos opioidafhængige patienter, specielt hvis det administreres under 6 timer efter den sidste heroin-dosis eller andre korttidsvirkende opioider, eller hvis det administreres mindre end 24 timer efter den sidste dosis metadon (se pkt. 4.2). Patienter bør overvåges nøje i den periode, hvor der skiftes fra metadon til buprenorphin, da der har været rapporteret abstinenssymptomer. For at forebygge fremkaldelse af abstinenser bør administration af buprenorphin først indledes, når der ses objektive tegn og symptomer på moderate abstinenser (se pkt. 4.2). Modsat kan abstinenssymptomer også opstå ved suboptimal dosering.

*Nedsat leverfunktion*

Indvirkningen af nedsat leverfunktion på buprenorphins farmakokinetik er blevet undersøgt i et postmarketing-studie. Da buprenorphin metaboliseres i udtalt grad, var plasmaniveauerne forøget hos patienter med moderat og svært nedsat leverfunktion. Patienter bør monitoreres for tegn og symptomer på toksicitet eller overdosering som følge af øgede buprenorphinniveauer. Buprenorphin skal anvendes med forsigtighed hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2). Buprenorphin er kontraindiceret hos patienter med svær leverinsufficiens (se pkt. 4.3).

*Nedsat nyrefunktion*

Renal udskillelse spiller en relativ lille rolle (ca. 30 %) i den totale udskillelse af buprenorphin. Derfor er det ikke generelt nødvendigt at ændre dosis ud fra nyrefunktionen. Buprenorphin metabolitter akkumuleres hos patienter med nyresvigt. Forsigtighed tilrådes ved dosering til patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance <30 ml/min) (se pkt. 5.2).

*Serotoninsyndrom*

Samtidig administration af Buprenorphin "Actavis"og andre serotonerge midler, såsom MAO-hæmmere, selektive serotonin-genoptagelseshæmmere (SSRI'er), serotonin-noradrenalin-genoptagelseshæmmere (SNRI'er) eller tricykliske antidepressive stoffer kan resultere i serotoninsyndrom, 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.

*Generelle advarsler, der er relevante for administrationen af opioider*

Buprenorphin kan forårsage ortostatisk hypotension.
Opioider kan øge trykket i cerebrospinalvæsken, hvilket kan forårsage krampeanfald. Som med andre opioider, skal der udvises forsigtighed hos patienter, der tager buprenorphin og har hovedlæsioner, intrakranielle læsioner og øget kranietryk eller krampeanfald i anamnesen.

Opioider skal anvendes med forsigtighed hos patienter med hypotension, prostatahypertrofi eller uretralstriktur.

Opioid-induceret pupilforsnævring, ændringer i bevidsthedsniveauet eller ændringer i smerteoplevelsen som et symptom på sygdom kan interferere med evaluering af patienten eller sløre diagnosen eller det kliniske forløb af samtidig sygdom.

Opioider skal anvendes med forsigtighed hos patienter med myksødem, hypothyroidisme eller binyrebarkinsufficiens (f.eks. Addisons sygdom).

Opioider har vist at øge trykket i choledochus og bør anvendes med forsigtighed hos patienter med dysfunktion af galdevejene.

Opioider skal administreres med forsigtighed til ældre eller svagelige patienter.

Sportsfolk skal informeres om, at lægemidlet kan give et positivt udslag i dopingtests.

Hjælpestoffer

*Lactose*

Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

*Sunset yellow*

Dette lægemiddel indeholder azo farvestoffet "sunset yellow" (E110), som kan give allergiske reaktioner.

*Natrium*

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

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

Buprenorphin må ikke indtages sammen med

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

Buprenorphin bør anvendes med forsigtighed ved samtidig administration af

* ***sedativa, såsom benzodiazepiner eller beslægtede lægemidler:*** samtidig brug af opioider og sedativa, såsom benzodiazepiner eller beslægtede lægemidler, øger risikoen for sedation, respirationsdepression, koma og død som følge af additive CNS-hæmmende virkninger. Dosen og varigheden af samtidig brug bør begrænses (se pkt. 4.4).

Patienter skal advares om, at det er meget farligt at selvmedicinere med benzodiazepiner, som ikke specifikt er ordineret af den behandlende læge med henblik på samtidig brug med Buprenorphin "Actavis".

* ***andre hæmmere af centralnervesystemet:*** andre opioidderivater (f.eks. metadon, analgetika og hostestillende midler), visse antidepressiva, sederende H1-receptorantagonister, barbiturater, anxiolytika bortset fra benzodiazepiner, antipsykotika, clonidin og beslægtede stoffer. Denne kombination øger hæmningen af centralnervesystemet. Det nedsatte årvågenhedsniveau kan gøre det farligt at føre motorkøretøj og betjene maskiner.
* ***gabapentinoider:*** samtidig brug af gabapentinoider (gabapentin og pregabalin) kan resultere i respirationsdepression, hypotension, dyb sedation, koma eller død (se pkt. 4.4).
* ***antikolinergika eller medicin med antikolinerg virkning:***samtidig brug 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.
* ***opioidanalgetika:*** hos patienter, der får buprenorphin, kan administration af en fuld opioidagonist gøre det svært at opnå tilstrækkelig analgesi. Potentialet for overdosering er også til stede med en fuld agonist, især ved forsøg på at overgå buprenorphins partielle agonist-virkninger eller når buprenorphinplasmaniveauer er faldende. Patienter med behov for analgesi og behandling for opioidafhængighed kan bedst håndteres af tværfaglige teams, der omfatter specialister i både smerte og opioidafhængig behandling.
* ***naltrexon:*** naltrexon er en opioidantagonist, der kan blokere de farmakologiske virkninger af buprenorphin. Naltrexon kan fremkalde pludselige, forlængede og intense opioidabstinenssymptomer hos opioidafhængige patienter, som aktuelt behandles med buprenorphin.
* ***serotonerge lægemidler,*** såsom MAO-hæmmere, selektive serotonin-genoptagelseshæmmere (SSRI'er), serotonin-noradrenalin-genoptagelseshæmmere (SNRI'er) eller tricykliske antidepressive stoffer, da risikoen for serotoninsyndrom, en potentielt livstruende tilstand, er øget (se pkt. 4.4).
* ***CYP3A4-hæmmere:*** et interaktionsstudie med buprenorphin og ketoconazol (en potent CYP3A4-hæmmer) resulterede i øget Cmax og AUC (areal under kurven) af buprenorphin (henholdsvis ca. 50 % og 70 %) og i mindre grad af metabolitten norbuprenorphin. Patienter, der behandles med buprenorphin, skal monitoreres nøje, og en dosisreduktion kan blive nødvendig ved samtidig behandling med potente CYP3A4-hæmmere (f.eks. proteasehæmmere som ritonavir, nelfinavir eller indinavir eller azol-svampemidler som ketoconazol og itraconazol eller makrolidantibiotika).
* ***CYP3A4-inducere:*** Samtidig anvendelse af CYP3A4-inducere og buprenorphin kan nedsætte buprenorphinplasmakoncentrationen, hvilket potentielt kan medføre suboptimal behandling af opioidafhængighed med buprenorphin. Derfor anbefales det, at patienter, der behandles med buprenorphin, monitoreres nøje, hvis der samtidig administreres inducere (f.eks. phenobarbital, carbamazepin, phenytoin, rifampicin). Dosis af enten buprenorphin eller CYP3A4-induceren skal muligvis justeres tilsvarende.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Buprenorphin bør kun anvendes under graviditet hvis fordele opvejer mulige risici.

Der er blevet rapporteret tilfælde af respirationsdepression hos nyfødte børn mod slutningen af graviditeten, selv efter en kort behandlingsperiode. Kronisk administration af buprenorphin af moderen i det sidste trimester af graviditeten kan forårsage et abstinenssyndrom (hypertoni, tremor, agitation, myoklonus eller kramper) hos den nyfødte. Syndromet kan forsinkes flere timer til få dage efter fødslen.

På grund af buprenorphins lange halveringstid bør neonatal monitorering overvejes i de første dage efter fødsel, hvis moderen blev behandlet indtil slutningen af graviditeten, for at forebygge risikoen for respirationsdepression eller abstinenssyndrom hos den nyfødte.

Amning

Buprenorphin og dets metabolitter udskilles i human modermælk. I høje doser synes buprenorphin at kunne hæmme mælkeproduktionen. Barnet kan tage mindre på i vægt end forventet. Amning bør derfor afbrydes under behandling med buprenorphin.

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

Mærkning.

Generelt påvirker buprenorphin i mindre eller moderat grad evnen til at færdes sikkert i trafikken, betjene maskiner, eller udføre andre aktiviteter, der kan være forbundet med fare. Buprenorphin kan forårsage døsighed, svimmelhed eller nedsat tænkeevne, særligt i forbindelse med indledende behandling og dosisjustering.

Hvis det indtages sammen med alkohol eller CNS-depressiva, vil virkningen sandsynligvis være mere udtalt (se pkt. 4.4 og 4.5).

Patienterne skal advares mod at føre motorkøretøj eller betjene farlige maskiner, da der er risiko for, at buprenorphin påvirker deres evne til at udføre sådanne aktiviteter.

**4.8 Bivirkninger**

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

De mest almindelige rapporterede behandlingsrelaterede bivirkninger, der blev indberettet under det pivotale kliniske studie var dem, der var relateret til abstinenssymptomer (f.eks. søvnløshed, hovedpine, kvalme, hyperhidrose og smerte).

Tabuleret liste over bivirkninger

Følgende hyppighedskonvention er brugt til evaluering af bivirkninger: 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 forhåndenværende data).

Tabel 1 viser også de mest almindelige bivirkninger, der er identificeret i en overvågning efter markedsføring. Hændelser, der forekommer i mindst 1% af rapporterne fra sundhedspersonale og anses som forventede, er inkluderet. Hyppigheden af hændelser, der ikke er rapporteret i det pivotale studie, kan ikke estimeres og er angivet som ikke kendt.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Systemorgan-klasse** | **Meget almindelig**  | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Ikke kendt** |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** |  | Bronkitis, infektion,influenza,pharyngitis, rhinitis |  |  |
| **Blod og lymfesystem** |  | Lymfadenopati |  |  |
| **Immunsystemet** |  | Overfølsomheds-reaktioner |  |  |
| **Metabolisme og ernæring** |  | Nedsat appetit |  |  |
| **Psykiske forstyrrelser** | Insomni | Agitation, angst,depression,fjendtlighed,nervøsitet, paranoia,unormal tankegang |  | Lægemiddel-afhængighed,hallucinationer  |
| **Nervesystemet** | Hovedpine | Svimmelhed,hypertension,migræne, paræstesi,døsighed, synkope,tremor |  | Taleforstyrrelser |
| **Øjne** |  | Lacrimationslidelse,mydriasis |  | Miosis |
| **Hjerte** |  | Palpitationer |  |  |
| **Vaskulære sygdomme** |  | Vasodilation |  | Hypotension |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |  | Hoste, dyspnø,gaben, astma | Respirations-depression |  |
| **Mave-tarm-kanalen** | Kvalme | Mavesmerter,obstipation, diarré,mundtørhed, dyspepsi,gastrointestinale forstyrrelser,flatulens,tandsygdomme,opkastning |  | Tandkaries |
| **Lever og galdeveje** |  |  | Hepatisk nekrose, hepatitis |  |
| **Hud og subkutane væv** | Hyperhidrose | Udslæt, pruritus |  | Urticaria |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |  | Artralgi, rygsmerter,knoglesmerter,muskelspasmer,myalgi, nakkesmerter |  |  |
| **Nyrer og urinveje** |  |  |  | Urinretention |
| **Det reproduktive system og mammae** |  | Dysmenoré |  |  |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** | Lægemiddel-abstinens-syndrom, smerte | Asteni, brystsmerter,kulderystelser,utilpashed, perifere ødemer, pyreksi |  | Neonatalt lægemiddel-abstinenssyndrom |
| **Undersøgelser** |  |  |  | Unormal leverfunktionstest |

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Følgende er et resumé af indberettede bivirkninger efter markedsføring, der betragtes som alvorlige eller på anden måde bemærkelsesværdige:

* I tilfælde af intravenøs misbrug er der indberettet lokale reaktioner, undertiden septiske (absces, cellulitis), og potentielt alvorlig akut hepatitis samt andre akutte infektioner såsom pneumoni og endokarditis (se pkt. 4.4).
* Hos patienter med symptomer på udtalt lægemiddelafhængighed kan initial administration af buprenorphin fremkalde abstinenssymptomer svarende til dem, der associeres med naloxon.
* De mest almindelige tegn og symptomer på overfølsomhed omfatter udslæt, urticaria og pruritus. Tilfælde med bronkospasme, angioødem og anafylaktisk shock er indberettet (se pkt. 4.3).
* Stigning i transaminase, hepatitis, akut hepatitis, cytolytisk hepatitis, gulsot, hepatorenalt syndrom, hepatisk encefalopati og hepatisk nekrose er forekommet (se pkt. 4.4).
* Der er indberettet neonatalt lægemiddelabstinenssyndrom blandt nyfødte af kvinder, der har fået buprenorphin under graviditeten. Syndromet kan være mildere end det, der ses med en korttidsvirkende fuld µ-opioidagonist og kan være forsinket i starten. Syndromets natur kan variere afhængigt af moderens brug af lægemidlet (se pkt. 4.6).

Afhængighed

Gentagen brug af Buprenorphin "Actavis" kan føre til afhængighed, selv ved terapeutiske doser. Risikoen for afhængighed kan variere afhængigt af en patients individuelle risikofaktorer, dosis og varighed af opioidbehandlingen (se pkt. 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 indgriben i tilfælde af overdosering, da det kan forårsage åndedrætsstop og død (se pkt. 4.4). Symptomer på overdosis kan også inkludere døsighed, miosis, hypotension, kvalme, opkastning og/eller taleforstyrrelser.

Behandling

I tilfælde af overdosering skal der indledes generel symptomatisk behandling, herunder nøje monitorering af patientens respiratoriske og kardielle tilstand.

Symptomatisk behandling af respirationshæmning og standardprocedurer for intensiv behandling skal iværksættes. Frie luftveje og assisteret eller kontrolleret vejrtrækning skal om nødvendigt etableres. Patienten skal overføres til et sted, hvor der er mulighed for genoplivning. Hvis patienten kaster op, skal der tages forholdsregler for at forebygge aspiration.

Anvendelse af en opioidantagonist (f.eks. naloxon) anbefales på trods af den beskedne effekt på at ophæve respirationsdepressionen af buprenorphin sammenlignet med dets virkning på fulde opioidagonister.

Hvis der anvendes en opioidantagonist, skal buprenorphins lange virkningsvarighed tages i betragtning under fastlæggelsen af behandlingens og den medicinske overvågnings varighed, der er nødvendig for at modvirke virkningerne af en overdosis. Naloxon kan elimineres hurtigere end buprenorphin, hvilket medfører at tidligere kontrollerede symptomer på en overdosering med buprenorphin vender tilbage.

**4.10 Udlevering**

A§4 (kopieringspligtigt)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Midler mod opioidafhængighed, ATC-kode: N07BC01.

Virkningsmekanisme

Buprenorphin er en partiel opioid-agonist/antagonist, som binder sig til µ- (my) og κ- (kappa) receptorer i hjernen. Dets virkning i opioid-vedligeholdelsesbehandling skyldes dets langsomme reversible forbindelse med µ-receptorerne, der over en længere periode kan minimere behovet for stoffer hos afhængige patienter.

Klinisk virkning og sikkerhed

Buprenorphin har et bredt terapeutisk indeks som følge af dets partielle agonist/antagonist virkning, som begrænser dets supprimerende virkning på i særdeleshed hjerte- og lungefunktionen.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Buprenorphin gennemgår first-pass metabolisme med N-dealkylering og glukuronid-konjugering i tyndtarmen og leveren, når det tages oralt. Dette præparat er derfor ikke egnet til oral administration.

Der opnås maksimale plasmakoncentrationer 90 minutter efter sublingual administration, og det maksimale dosis/koncentrationsforhold er lineært i området 2-16 mg.

Fordeling

Absorptionen af buprenorphin efterfølges af en hurtig distributionsfase og en halveringstid på 2 til 5 timer.

Biotransformation

Buprenorphin metaboliseres ved 14-N-dealkylering og glukuronid-konjugering af modermolekylet og den dealkylerede metabolit. Kliniske data bekræfter, at CYP3A4 er årsagen til N-dealkyleringen af buprenorphin. N-dealkylbuprenorphin er en μ (my)-opioid agonist med ringe egenaktivitet.

Elimination

Elimination af buprenorphin er bi- eller tri-eksponentiel med en gennemsnitlig plasmahalveringstid på 20-25 timer. Dette kan dels tilskrives reabsorption af buprenorphin efter intestinal hydrolyse af det konjugerede derivat og dels molekylets højlipofile natur.

Buprenorphin elimineres i fæces ved udskillelse af de glukoronidkonjugerede metabolitter i galden (70 %), resten elimineres i urinen.

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 for buprenorphin. Det er ikke nødvendigt at foretage dosisjustering baseret på nyrefunktion. Forsigtighed anbefales dog, når personer med svært nedsat nyrefunktion skal doseres.

*Nedsat leverfunktion:* Tabel 2 opsummerer resultaterne fra et klinisk studie, hvor eksponeringen for buprenorphin blev fastlagt efter administration af en buprenorphin/naloxon 2,0/0,5 mg sublingual tablet hos raske forsøgsdeltagere og hos forsøgsdeltagere med forskellige grader af nedsat leverfunktion.

|  |
| --- |
| **Tabel 2: Indvirkning af nedsat leverfunktion på buprenorphins farmakokinetiske parametre efter administration af buprenorphin/naloxon (ændring i forhold til raske forsøgsdeltagere)** |
| **Farmako­kinetisk parameter** | **Mildt 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 | Som kontrolværdi | 1,6-folds stigning | 2,8-folds stigning |

Overordnet set var plasmaeksponeringen for buprenorphin cirka 3-foldigt forøget hos patienter med svært nedsat leverfunktion.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Toksikologiske studier viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra undersøgelser af toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og karcinogenicitet.

Buprenorphin var ikke teratogent i dyrestudier. Intramuskulære doser på 0,05 mg/kg/dag og højere gav reduceret foster vækst hos rotter. Høje doser (1 mg/kg/dag og højere) resulterede i forhøjet perinatal dødelighed hos rotter.

En peri-postnatal undersøgelse af hunner, med oral indtagelse af høje doser buprenorphin (80 mg/kg/dag) under drægtighed og diegivning resulterede i svær fødsel (muligvis på grund af buprenorphins sedative effekt), høj neonatal dødelighed og en mindre forsinkelse i udviklingen af nogle neurologiske funktioner (righting refleks og startle reaktion) hos neonatale rotter.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Magnesiumstearat

Natriumcitrat

Povidon

Citronsyre

Pregelatineret majsstivelse

Lactosemonohydrat

Sunset yellow (E110)

Crospovidon

Mannitol

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

Blisterpakning (Al/PVC/PVDC Perlalux Tristar Ultra): 1 år.

Blisterpakning (Al/Al): 3 år.

HDPE-beholder: 2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Blisterpakning: Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Opbevares i originale emballage for at beskytte mod fugt.

Tabletbeholder: Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Hold beholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Blisterpakning (Al/PVC/PVDC Perlalux Tristar Ultra).

Blisterpakning (Al/Al), børnesikret blisterpakning (Al/Al).

HDPE-beholder med plastiklåg (LDPE) og tørremiddel.

Pakningsstørrelser:

1, 7, 20, 24, 28, 48 og 50 sublinguale resoribletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Tiloversbleven medicin må ikke bortskaffes via spildevand eller via husholdningsaffald. Patienter bør instrueres i at returnere det til apoteket eller i at spørge apoteket, hvordan medicinen bortskaffes i overensstemmelse med lokale krav. Disse forholdsregler er med til at beskytte miljøet.

*Instruktion i brug af børnesikret blisterpakning*

* 1. Tryk ikke resoribletten direkte ud af blisterkortet
	2. Adskil en blisterlomme fra blisterkortet ved perforeringen
	3. Træk forsigtigt i folien ved pilen
	4. Skub resoribletten ud af folien
	5. Læg resoribletten under tungen

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Actavis Group PTC ehf.

Dalshraun 1

220 Hafnarfjörður

Island

**Repræsentant**

Teva Denmark A/S

Vandtårnsvej 83A

2860 Søborg

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 2 mg: 47336

 8 mg: 47337

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 13. oktober 2011

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

11. november 2024