

 12. februar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Buprenorphin/Naloxon "Mylan", sublinguale resoribletter**

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

30939

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Buprenorphin/Naloxon "Mylan"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

2 mg/0,5 mg

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

*Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på*

Hver sublingual resoriblet indeholder 39,90 mg lactose.

Hver sublingual resoriblet indeholder 0,18 mg natrium.

8 mg/2 mg

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

*Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på*

Hver sublingual resoriblet indeholder 159,60 mg lactose.

Hver sublingual resoriblet indeholder 0,72 mg natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Sublinguale resoribletter

2 mg/0,5 mg

Hvid til råhvid, rund og bikonveks tablet med delekærv på den ene side og en diameter på ca. 6,5 mm.

Tabletten kan deles i to lige store doser.

8 mg/2 mg

Hvid til råhvid, rund og bikonveks tablet med delekærv på den ene side og en diameter på ca. 11,5 mm.

Tabletten kan deles i to lige store doser.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Substitutionsbehandling for opioidafhængighed som led i en medicinsk, social og psykologisk behandling. Formålet med naloxon-bestanddelen er at modvirke intravenøst misbrug.

Behandlingen er indiceret til voksne og unge over 15 år, som har indvilliget i behandling for deres afhængighed.

**4.2 Dosering og administration**

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

*Sikkerhedsforanstaltninger før administration af lægemidlet*

Før behandlingen indledes skal det fastslås, hvilken type opioidafhængighed der er tale om (dvs. langtids- eller korttidsvirkende opioid), varigheden siden sidste brug af opioid og graden af opioidafhængighed. For at undgå udvikling af abstinenser bør buprenorphin/naloxon eller buprenorphin først administreres, når der optræder objektive og tydelige tegn på abstinenser (påvises f.eks. ved en score, der indikerer lette til moderate abstinenser på den validerede COWS *(Clinical* *Opioid Withdrawal Scale*)).

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

Dosering

*Indledende behandling (induktion)*

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

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

*Dosisstabilisering og vedligeholdelsesbehandling*

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

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

*Mindre end daglig dosering*

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

*Medicinsk afvænning*

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

*Skift mellem buprenorphin og buprenorphin/naloxon*

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

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

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

Særlige populationer

*Ældre*

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

*Nedsat leverfunktion*

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

*Nedsat nyrefunktion*

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

*Pædiatrisk population*

Sikkerheden og virkningen af buprenorphin/naloxon hos børn og unge under 15 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

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

Dosen kan opnås fra flere Buprenorphin/Naloxon "Mylan" resoribletter i forskellige styrker, som kan indtages samtidigt eller delt i to særskilte portioner. Den anden portion indtages umiddelbart efter, at den første portion er opløst.

*Behandlingsmål og afslutning*

Før behandling med Buprenorphin/Naloxon "Viatris" 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 Buprenorphin/Naloxon "Viatris", 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).

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Alvorlig respirationsinsufficiens.

Svært nedsat leverfunktion.

Akut alkoholisme eller *delirium tremens*.

Samtidig administration af opioidantagonister (naltrexon, nalmefen) til behandling af alkohol‑ eller opioidafhængighed.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Tolerance og opioidmisbrug (misbrug og afhængighed)

Tolerance, fysisk og psykisk afhængighed, og opioidmisbrug kan udvikles ved gentagen administration af opioider som Buprenorphin/Naloxon "Viatris". Gentagen brug af Buprenorphin/Naloxon "Viatris" 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/Naloxon "Viatris" kan resultere i overdosering og/eller død. Risikoen for at udvikle opioidmisbrugøges 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/Naloxon "Viatris" 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.

Kombinationen af buprenorphin og naloxon i Buprenorphin/Naloxon "Mylan" har til hensigt at modvirke forkert brug og misbrug af buprenorphin. Intravenøst eller intranasalt misbrug af Buprenorphin/Naloxon "Mylan" forventes at være mindre sandsynligt end af buprenorphin alene, idet naloxonen i dette lægemiddel kan udløse abstinenssymptomer hos personer, der er afhængige af heroin, metadon eller andre opioidagonister.

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

Samtidig anvendelse af Buprenorphin/Naloxon "Mylan" og beroligende lægemidler som benzodiazepiner eller beslægtede lægemidler kan resultere i sedation, respirationsdepression, koma og død. På grund af disse risici bør samtidig behandling med disse beroligende lægemidler forbeholdes patienter, for hvem der ikke er alternative behandlingsmuligheder. Hvis det besluttes at ordinere Buprenorphin/Naloxon "Mylan" samtidig med beroligende lægemidler, skal den laveste effektive dosis anvendes, og varigheden af behandlingen skal være så kort som muligt.

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

Risikoen for respirationsdepression findes også, når buprenorphin ikke blev brugt i henhold til lægens anvisninger. Der er også modtaget indberetning om dødsfald i forbindelse med samtidig administration af buprenorphin og andre beroligende midler, såsom alkohol eller andre opioider. Hvis buprenorphin administreres til ikke-opioidafhængige personer, som ikke kan tåle virkningerne af opioider, kan det medføre potentielt dødelig respirationsdepression.

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

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

CNS-depression

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

Afhængighed

Buprenorphin er en partiel agonist på µ (my)-opioidreceptoren, og kronisk administration fremkalder opioidafhængighed. Undersøgelser på dyr og klinisk erfaring har påvist, at buprenorphin kan forårsage afhængighed, men i mindre grad end en ren agonist som morfin. Pludselig afbrydelse af behandlingen frarådes, da det kan forårsage forsinkede abstinenssymptomer.

Hepatitis og leverlidelser

Der er modtaget indberetning om akut leverskade hos opioidafhængige stofmisbrugere, både i kliniske studier og i bivirkningsrapporter efter markedsføring. Spektret af anomalier rækker fra forbigående asymptomatisk forhøjede levertransaminaser til rapporter om leversvigt, levernekrose, hepatorenalt syndrom, hepatisk encefalopati og dødsfald. I mange tilfælde kan forekomsten af eksisterende nedsat mitokondriefunktion (arvelig sygdom, leverenzymanomalier, infektion med hepatitis B‑ eller hepatitis C‑virus, alkoholmisbrug, anoreksi, samtidig brug af andre potentielt hepatotoksiske lægemidler) og samtidigt intravenøst stofmisbrug spille en kausal eller medvirkende rolle. Disse underliggende faktorer skal tages i betragtning, inden ordination af buprenorphin/naloxon og under behandlingen. Hvis der er mistanke om en leverlidelse, skal der foretages yderligere biologiske og ætiologiske vurderinger. Afhængigt af resultaterne kan lægemidlet langsomt seponeres for at forebygge abstinenssymptomer og for at modvirke, at patienten vender tilbage til illegalt stofmisbrug. Hvis behandlingen fortsættes, skal leverfunktionen nøje monitoreres.

Fremkaldelse af opioid-abstinenssyndrom

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

Abstinenssymptomer kan også være relateret til suboptimal dosering.

Nedsat leverfunktion

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

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

Buprenorphin/naloxon bør anvendes med forsigtighed hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3 og 5.2). Buprenorphin/naloxon er kontraindiceret hos patienter med svær leverinsufficiens.

Nedsat nyrefunktion

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

CYP 3A-hæmmere

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

Klassevirkninger

Opioider kan fremkalde ortostatisk hypotension hos ambulante patienter.

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

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

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

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

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

Opioider bør administreres med forsigtighed til ældre eller svækkede patienter.

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

Serotoninsyndrom

Samtidig administration af Buprenorphin/Naloxon "Mylan" 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.

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.

Buprenorphin/Naloxon "Mylan" indeholder lactose.

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

Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

Pædiatrisk population

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

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

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

Buprenorphin/naloxon bør ikke indtages sammen med:

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

Buprenorphin/Naloxon "Mylan" bør anvendes med forsigtighed ved samtidig administration af:

* Sedative lægemidler som benzodiazepiner eller beslægtede lægemidler:

Samtidig anvendelse af opioider og beroligende lægemidler som benzodiazepiner eller beslægtede lægemidler øger risikoen for sedation, respirationsdepression, koma og død på grund af additiv CNS-hæmmende effekt. Dosis og varighed af samtidig anvendelse bør begrænses (se pkt. 4.4). Patienterne skal advares om, at det er meget farligt egenhændigt at administrere benzodiazepiner, som ikke er ordineret af en læge, under behandlingen med dette lægemiddel, og de skal endvidere advares om, at samtidig anvendelse af benzodiazepiner udelukkende skal ske i henhold til lægens anvisninger (se pkt. 4.4).

* Andre CNS-supprimerende midler, andre opioidderivater (f.eks. metadon, analgetika og antitussiva), visse antidepressiva, sederende H1-receptorantagonister, barbiturater, andre anxiolytika end benzodiazepiner, neuroleptika, clonidin og beslægtede stoffer: Disse kombinationer øger CNS-depressionen. Den nedsatte årvågenhed kan gøre det farligt at føre motorkøretøj og betjene maskiner.
* Endvidere kan det være vanskeligt at opnå tilstrækkelig analgesi, når en fuld opioidagonist indgives hos patienter i behandling med buprenorphin/naloxon. Derfor er der potentiel risiko for at overdosere med en fuld agonist, især ved forsøg på at afhjælpe virkningerne af en partiel buprenorphin-agonist, eller når plasmaniveauet af buprenorphin er faldende.
* Naltrexon og nalmefen er opioidantagonister, der kan blokere de farmakologiske virkninger af buprenorphin. Samtidig administration under buprenorphin/naloxon-behandling er kontraindiceret på grund af den potentielt farlige interaktion, der kan udløse pludseligt indsættende, langvarige og intense opioidabstinenser (se pkt. 4.3).
* CYP3A4-hæmmere: En interaktionsundersøgelse med buprenorphin og ketoconazol (en potent CYP3A4-hæmmer) resulterede i øget Cmax og AUC (areal under kurven) af buprenorphin (henholdsvis cirka 50 % og 70 %) og i mindre grad af norbuprenorphin. Patienter, der behandles med Buprenorphin/Naloxon "Mylan" skal monitoreres nøje, og en dosisreduktion kan være nødvendig ved samtidig behandling med potente CYP3A4-hæmmere (for eksempel proteasehæmmere som ritonavir, nelfinavir eller indinavir eller azol-svampemidler som ketoconazol eller itraconazol, makrolidantibiotika).
* CYP3A4-inducerende stoffer: Samtidig brug af CYP3A4-inducerende stoffer med buprenorphin kan nedsætte plasma-buprenorphin, hvilket potentielt kan resultere i suboptimal behandling af opioidafhængighed. Det anbefales, at patienter, der får buprenorphin/naloxon, overvåges nøje, hvis inducerende stoffer (f.eks. phenobarbital, carbamazepin, phenytoin, rifampicin) administreres samtidig. Dosis af buprenorphin eller det CYP3A4-inducerende stof skal muligvis justeres herefter.
* Samtidig behandling med monoaminooxidasehæmmere (MAO-hæmmere) kan forårsage øget virkning af opioiderne, baseret på erfaring med morfin.
* 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).
* gabapentinoider (gabapentin og pregabalin) kan resultere i respirationsdepression, hypotension, dyb sedation, koma eller død (se afsnit 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.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

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

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

På grund af buprenorphins lange halveringstid bør det sidst i graviditeten overvejes at foretage neonatal monitorering i flere dage for at nedsætte risikoen for respirations­depression eller abstinenssymptomer hos den nyfødte.

Desuden bør brugen af buprenorphin/naloxon under graviditeten vurderes af lægen. Buprenorphin/naloxon må kun anvendes under graviditeten, hvis den potentielle fordel opvejer den potentielle risiko for fostret.

Amning

Det vides ikke om naloxon udskilles i modermælk. Buprenorphin og dets metabolitter udskilles i modermælk. Det er påvist, at buprenorphin hæmmer mælkeproduktionen hos rotter. Derfor skal amning ophøre under behandling med Buprenorphin/Naloxon "Mylan".

Fertilitet

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

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

Mærkning.

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

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

**4.8 Bivirkninger**

Sammenfatning af lægemidlets sikkerhedsprofil

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

Tabel over bivirkninger

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

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

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

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Systemorgan-klasse** | **Meget almindelig** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Ikke kendt** |
| *Infektioner og parasitære sygdomme*  |  | Influenza Infektion Pharyngitis Rhinitis  | Urinvejsinfektion Vaginal infektion  |  |
| *Blod og lymfesystem*  |  |  | Anæmia Leukocytose LeukopeniLymfadenopati Trombocytopeni  |  |
| *Immunsystemet*  |  |  | Overfølsomhed | Anfhylaktisk shock  |
| *Metabolisme og ernæring*  |  |  | Nedsat appetit Hyperglykæmi Hyperlipidæmi Hypoglykæmi  |  |
| *Psykiske forstyrrelser*  | Insomni  | AngstDepression Nedsat libido NervøsitetUnormale tanker  | Unormale drømme Agitation Apati Depersonalisation Lægemiddelafhængighed EuforiFjendtlighed  | Hallucinationer  |
| *Nervesystemet*  | Hovedpine | Migræne SvimmelhedHypertoni Paræstesi Døsighed  | AmnesiHyperkinesi KramperTaleforstyrrelser Tremor  | Hepatisk encefalopati Synkope  |
| *Øjne*  |  | Amblyopi Ændret tåreflåd  | Konjunktivitis Miosis  |  |
| *Øre og labyrint*  |  |  |  | Vertigo  |
| *Hjerte*  |  |  | Angina pectoris Bradykardi Myokardieinfarkt Palpitationer Takykardi  |  |
| *Vaskulære sygdomme*  |  | Hypertension Vasodilatation  | Hypotension | Ortostatisk hypotension  |
| *Luftveje, thorax og mediastinum*  |  | Hoste | Astma Dyspnø Gaben  | Bronkospasme Respirations-depression  |
| *Mave‑tarm-kanalen* | ForstoppelseKvalme | Abdominal-smerter Diarré Dyspepsi Flatulens Opkastning  | Orale ulceraMisfarvning af tungen  | Tandkaries |
| *Lever og galdeveje*  |  |  |  | Hepatitis Akut hepatitisGulsotHepatisk nekrose Hepatorenalt syndrom  |
| *Hud og subkutane væv*  | Hyperhidrose  | Pruritus Udslæt Urticaria  | Acne Alopeci Eksfoliativ dermatitis Tør hud Knuder  | Angioødem  |
| *Knogler, led, muskler og bindevæv* |  | Rygsmerter Artralgi Muskelspasmer Myalgi | Artritis  |  |
| *Nyrer og urinveje* |  | Urinabnormitet  | AlbuminuriDysuriHæmaturi Nephrolithiasis Urinretention  |  |
| *Det reproduktive system og mammae* |  | Erektil dysfunktion  | AmenorréEjakulations-forstyrrelser Menorragi Metrorragi  |  |
| *Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet*  | Abstinens-syndrom  | AsteniBrystsmerter Kuldegysninger Pyreksi Utilpashed SmerterPerifere ødemer  | Hypotermi  | Abstinens-syndrom hos det nyfødte barn (se pkt. 4.6)  |
| *Undersøgelser*  |  | Unormal leverfunktions-testVægttab | Forhøjet blodkreatinin  | Øgede transaminaser  |
| *Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer* |  | Traumer | Hedeslag  |  |

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

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

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

Afhængighed

Gentagen brug af Buprenorphin/Naloxon "Viatris" 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).

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

**4.9 Overdosering**

Symptomer

Respirationsdepression som følge af depression af centralnervesystemet er det primære symptom, som kræver intervention i tilfælde af overdosering, da det kan forårsage respirationsstop og død. Tegn på overdosis kan også inkludere døsighed, amblyopi, miosis, hypotension, kvalme, opkastning og/eller taleforstyrrelser.

Behandling

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

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

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

Hvis der anvendes naloxon, skal der tages højde for den lange virkningsvarighed af buprenorphin, når den nødvendige varighed af behandling og overvågning til reversering af virkningerne af en overdosering fastlægges. Naloxon kan elimineres hurtigere end buprenorphin, hvilket giver risiko for tilbagevenden af tidligere kontrollerede symptomer på buprenorphinoverdosering. Kontinuerlig infusion kan derfor være nødvendig. Hvis infusion ikke er mulig, kan gentaget administration af naloxon være nødvendig. Hastigheden af kontinuerlig intravenøs infusion bør titreres efter patientens respons.

**4.10 Udlevering**

A§4 (kopieringspligtigt)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre midler mod lidelser i nervesystemet, midler mod afhængighedslidelser, ATC‑kode: N07BC51.

Virkningsmekanisme

Buprenorphin er en partiel opioidagonist/antagonist, som binder sig til μ‑ og κ (kappa)‑opioid­receptorerne i hjernen. Stoffets virkning i forbindelse med opioid-vedligeholdelsesbehandling tilskrives dets langsomme reversible binding til μ‑opioidreceptorerne, som over en længere periode kan minimere behovet for stoffer hos afhængige patienter. Der blev observeret et loft for den opioidagonistiske virkning hos opioidafhængige personer i kliniske farmakologiske studier.

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

Klinisk virkning og sikkerhed

Dokumentation for virkning og sikkerhed af buprenorphin/naloxon stammer primært fra et et-årigt klinisk studie, der omfattede en 4‑ugers randomiseret dobbeltblindet sammenligning af buprenorphin/naloxon, buprenorphin og placebo, efterfulgt af et 48‑ugers sikkerhedsstudie af buprenorphin/naloxon. I dette studie blev 326 heroin­afhængige forsøgspersoner randomiseret til enten 16 mg buprenorphin/naloxon daglig, 16 mg buprenorphin daglig eller placebo. Hos forsøgspersoner, der var randomiseret til en af de aktive behandlinger, startede doseringen med 8 mg buprenorphin på Dag 1, efterfulgt af 16 mg (to 8 mg) buprenorphin på Dag 2. På Dag 3 skiftede de forsøgspersoner, der var randomiseret til at modtage buprenorphin/naloxon, til kombinationsresoribletten. Forsøgspersonerne blev tilset daglig på studiecentret (mandag til fredag) i forbindelse med dosering og virkningsevaluering. Der blev udleveret doser til at tage med hjem til weekenden. Det primære formål med sammenligningsstudiet var at evaluere virkningen af henholdsvist buprenorphin og buprenorphin/naloxon i forhold til placebo. Andelen af urinprøver, der blev afgivet tre gange om ugen, som var negative for ikke-studierelaterede opioider var statistisk højere for både buprenorphin/naloxon *versus* placebo (p < 0,0001) og buprenorphin *versus* placebo (p < 0,0001).

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

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Buprenorphin

*Absorption*

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

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

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

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

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

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

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

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

*Fordeling*

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

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

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

*Biotransformation*

Buprenorphin metaboliseres primært ved 14‑N‑dealkylering af mikrosomalt CYP3A4 i leveren. Udgangsmolekylet og den primære dealkylerede metabolit, norbuprenorphin, gennemgår efterfølgende glukuronidering. Norbuprenorphin binder til opioidreceptorer in vitro. Det er imidlertid ukendt, om norbuprenorphin bidrager til den samlede virkning af buprenorphin/naloxon.

*Elimination*

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

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

*Linearitet/non-linearitet*

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

Naloxon

*Absorption og fordeling*

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

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

*Fordeling*

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

*Biotransformation*

Naloxon metaboliseres i leveren, primært ved glukuronidkonjugering, og udskilles i urinen. Naloxon gennemgår direkte glukuronidering til naloxon-3-glukuronid samt N-dealkylering og reduktion af 6-oxo-gruppen.

*Elimination*

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

Særlige patientgrupper

*Ældre*

Der er ingen farmakokinetiske data tilgængelige for ældre patienter.

*Nedsat nyrefunktion*

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

*Nedsat leverfunktion*

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

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

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

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

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

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

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

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

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

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

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Lactosemonohydrat

Mannitol

Majsstivelse

Povidon (K= 29,7)

Citronsyremonohydrat

Natriumcitrat

Magnesiumstearat

Acesulfamkalium

Citronaroma (indeholder: Smagsstoffer, maltodextrin, akaciegummi)

Limearoma (indeholder: Smagsstoffer, maltodextrin, akaciegummi)

**6.2 Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

OPA/Al/PVC//Al blisterpakning

Pakningsstørrelser

Indeholder 7 eller 28 sublinguale resoribletter.

Enkeltdosisblister med 7×1 og 28×1 sublinguale resoribletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Mylan AB

Postboks 23033

104 35 Stockholm

Sverige

**Repræsentant**

Viatris ApS

Borupvang 1

2750 Ballerup

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

2 mg/0,5 mg: 60223

8 mg/2 mg: 60224

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

13. juni 2018

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

12. februar 2025