

 24. april 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Buprenorphine "G.L. Pharma", sublinguale resoribletter**

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

33612

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Buprenorphine "G.L. Pharma"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Buprenorphine "G.L. Pharma" 0,2 mg

Hver sublingual resoriblet indeholder 0,2 mg buprenorphin (som 0,216 mg buprenorphinhydrochloride).

Buprenorphine "G.L. Pharma" 0,4 mg

Hver sublingual resoriblet indeholder 0,4 mg buprenorphin (som 0,432 mg buprenorphinhydrochloride).

*Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på*

Buprenorphine "G.L. Pharma" 0,2 mg: Hver sublingual resoriblet indeholder 29,844 mg lactosemonohydrat.

Buprenorphine "G.L. Pharma" 0,4 mg: Hver sublingual resoriblet indeholder 29,628 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Sublinguael resoribletter

Buprenorphine "G.L. Pharma" 0,2 mg sublinguale resoribletter er hvide til råhvide, runde, bikonvekse tabletter, præget med ”I” på den ene side og med en diameter på ca. 5 mm.

Buprenorphine "G.L. Pharma" 0,4 mg sublinguale resoribletter er hvide til råhvide, runde, bikonvekse tabletter, plane på begge sider og med en diameter på ca. 5 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Buprenorphine "G.L. Pharma" anvendes til behandling af svære postoperative smerter hos voksne.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Generelt bør doseringen af Buprenorphine "G.L. Pharma" altid tilpasses patientens smerte og individuelle følsomhed.

Da den analgetiske effekt indtræder langsomt, er disse sublinguale tabletter ikke egnede til behandling af akutte smerter. Behandling bør derfor initieres med f.eks. den parenterale form af buprenorphin. Behandlingen kan derefter fortsættes med den sublinguale form. Den anbefalede dosis er 0,2-0,4 mg, hver 6. – 8. time efter behov.

Behandlingsvarighed

Buprenorphine "G.L. Pharma" bør ikke anvendes mere end 6-7 dage. Hvis der er behov for langvarig smertebehandling, bør behandlingen vurderes og overvåges regelmæssigt med korte intervaller (om nødvendigt med behandlingspauser) for at fastslå, om behandlingen skal fortsætte, og i hvilken dosis. Buprenorphine "G.L. Pharma" bør ikke anvendes længere end nødvendigt.

*Behandlingskontrol*

Respirationsdepression kan delvist reverseres med naloxon. I mere alvorlige tilfælde bør assisteret ventilation overvejes.

Særlige populationer

*Patienter med nedsat leverfunktion*

Buprenorphin metaboliseres i leveren. Plasmaniveauerne er forhøjede hos patienter med moderat og svær leverinsufficiens sammenlignet med raske forsøgspersoner (se pkt. 5.2). Buprenorphin bør anvendes med forsigtighed hos patienter med moderat nedsat leverfunktion. Det kan være nødvendigt med lavere startdoser og forsigtig dosistitrering. Patienter bør monitoreres for tegn og symptomer på toksicitet eller overdosering forårsaget af forhøjede buprenorphinniveauer (se pkt. 4.4). Buprenorphine "G.L. Pharma" er kontraindiceret hos patienter med svær leverinsufficiens (se pkt. 4.3).

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

Da buprenorphin primært elimineres via hepatisk metabolisme, er dosisjustering ikke nødvendig hos patienter med mild nyreinsufficiens. Dog bør forsigtighed udvises hos patienter med svær nyreinsufficiens (se pkt. 4.4).

*Pædiatrisk population*

Buprenorphine "G.L. Pharma" anbefales ikke til børn på grund af utilstrækkelig data om sikkerhed og virkning hos børn.

*Ældre*

En enkeltdosis på 0,2 mg er tilstrækkelig i de fleste tilfælde. I nogle tilfælde (f.eks. hos ældre patienter med nedsat leverfunktion) bør dosis reduceres og gradvist justeres i henhold til patientens respons.

Administration

Sublingual anvendelse.

De sublinguale resoribletter må ikke suttes, tygges eller synkes.

De sublinguale resoribletter må ikke deles.

Den sublinguale resoriblet lægges under tungen, hvor den vil blive opløst inden for 5-10 minutter. I tilfælde af at slimhinderne i munden er meget tørre kan opløsningsprocessen fremskyndes med et par dråber væske.

Behandlingsmål og seponering

Før behandling med Buprenorphine "G.L. Pharma" påbegyndes, bør en behandlingsstrategi, herunder behandlingsvarighed, behandlingsmål samt en plan for afslutning af behandlingen, aftales sammen med patienten i overensstemmelse med smertebehandlingsretningslinjerne. Under behandlingen bør der være hyppig kontakt mellem lægen og patienten for at vurdere behovet for fortsat behandling, overveje seponering og justere doseringerne om nødvendigt. Når en patient ikke længere har brug for behandling med Buprenorphine "G.L. Pharma", 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 pkt. 4.4).

**4.3 Kontraindikationer**

Buprenorphine "G.L. Pharma" må ikke anvendes i følgende tilfælde:

* Overfølsomhed over for buprenorphin, centralt virkende analgetika eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1,
* svær respirationsinsufficiens,
* svær leverinsufficiens,
* akut alkoholforgiftning eller delirium tremens.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

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

Samtidig brug af Buprenorphine "G.L. Pharma" 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 Buprenorphine "G.L. Pharma" 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 kraftigste at informere patienterne og deres omsorgspersoner om at være opmærksomme på disse symptomer (se pkt. 4.5).

Respirationsdepression

Som med andre potente kraftige opioider, kan der forekomme klinisk signifikant respirationsdepression inden for det anbefalede dosisinterval hos patienter, der får terapeutiske doser af buprenorphin. Dette lægemiddel bør anvendes med forsigtighed hos patienter med nedsat respirationsfunktion (f.eks. kronisk obstruktiv lungesygdom, astma, cor pulmonale, nedsat respirationsreserve, hypoksi, hyperkapni eller allerede eksisterende respirationsdepression). Der bør udvises særlig forsigtighed, hvis buprenorphin administreres til patienter, der får eller for nylig har fået lægemidler med CNS-/respirationshæmmende virkning (se pkt. 4.5). Patienter med de ovennævnte fysiske og/eller farmakologiske risikofaktorer, der er nævnt herover, bør overvåges og dosisreduktion bør overvejes.

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.

Serotoninsyndrom

Samtidig administration af Buprenorphine "G.L. Pharma" 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 omfatter, men er ikke begrænset til, 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.

Tolerance og opioidbrugsforstyrrelse (misbrug og afhængighed)

Tolerance, fysisk og psykologisk afhængighed og opioidbrugsforstyrrelse (OUD) kan udvikles ved gentagen administration af opioider såsom Buprenorphine "G.L. Pharma". Gentagen brug af Buprenorphine "G.L. Pharma" kan føre til OUD. En højere dosis og længere varighed af opioidbehandling kan øge risikoen for at udvikle OUD. Misbrug eller bevidst forkert anvendelse af Buprenorphine "G.L. Pharma" kan resultere i overdosis og/eller død. Risikoen for at udvikle OUD er øget 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).

Inden behandling med Buprenorphine "G.L. Pharma" påbegyndes og under behandlingen, bør behandlingsmål og en seponeringsplan aftales med patienten (se pkt. 4.2). Før og under behandlingen bør patienten også informeres om risikoen for og tegnene på opioidbrugsforstyrrelse (OUD). Hvis disse tegn opstår, bør patienten opfordres til at kontakte deres læge.

Patienter bør monitoreres for tegn på stofsøgende adfærd (f.eks. for tidlige anmodninger om genopfyldning). Dette omfatter gennemgang af patientens brug af andre opioider og psykoaktive stoffer (som benzodiazepiner). For patienter med tegn og symptomer på opioidbrugsforstyrrelse bør konsultation med en afhængighedsspecialist overvejes.

Brug hos opioidafhængige patienter

Analgetika, der indeholder buprenorphin kan fremkalde seponeringssyndrom hos opioidafhængige patienter, som anvender komplette opioidagonister som f.eks. methadon eller heroin.

Der skal ligeledes udvises forsigtighed ved ordinering af buprenorphin som analgetikum til narkotikamisbrugere, eller til patienter med opioidafhængighed i anamnesen.

Nedsat leverfunktion

Indvirkningen af leverinsufficiens på buprenorphins farmakokinetik er blevet undersøgt i et postmarketing-studie. Da buprenorphin i høj grad metaboliseres i leveren, blev der set øgede plasmaniveauer hos patienter med moderat og svær leverinsufficiens. Patienter bør monitoreres for tegn og symptomer på toksicitet eller overdosering som følge af øgede niveauer af buprenorphin. Buprenorphin bør anvendes med forsigtighed hos patienter med nedsat leverfunktion. Buprenorphin er kontraindiceret hos patienter med svær leverinsufficiens.

Buprenorphin har vist sig at øge trykket i galdevejene i samme omfang som andre opioidanalgetika; det skal derfor administreres med forsigtighed til patienter med galdevejssygdomme.

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 nedsat nyrefunktion eller svært nedsat nyreinsufficiens (kreatininclearance < 30 ml/ min).

Kardiovaskulære virkninger

Buprenorphin kan forårsage en let reduktion i pulsfrekvens og blodtryk hos nogle patienter.

I lighed med andre opioider kan buprenorphin frembringe ortostatisk hypotension hos ambulante patienter.

Hovedtraumer og øget intrakranielt tryk

I lighed med andre potente opioider kan buprenorphin muligvis øge cerebrospinalvæsketrykket og bør derfor anvendes med forsigtighed hos patienter med hovedtraumer, intrakranielle læsioner og andre omstændigheder, hvor cerebrospinaltrykket kan blive øget. Denne effekt kan i kombination med den respirationshæmmende virkning være markant forstærket hos patienter med hovedskader. Da buprenorphin også kan forårsage miosis og forandringer i bevidsthedsniveauet, kan det kliniske forløb af patienter med hovedskader blive maskeret og vurderingen af det kliniske billede kan vanskeliggøres.

Akutte mavetilstande

Som med andre μ-opioid-receptoragonister kan administration af buprenorphin tilsløre diagnosen eller det kliniske forløb hos patienter med akutte mavetilstande.

Generelle advarsler om opioid-klassen

Hos patienter med følgende lidelser kræves særlig omhyggelig medicinsk overvågning:

* myksødem eller hypothyreoidisme,
* binyrebarkinsufficiens (såsom Addisons sygdom),
* CNS-depression eller koma,
* toksisk psykose
* prostatahypertrofi eller ureteralstenose,
* kyphoscoliosis med restriktiv lungesygdom
* forsigtighed bør udvises hos ældre eller svækkede patienter samt hos patienter, der for nylig er blevet behandlet med narkotiske analgetika.

Buprenorphine "G.L. Pharma" indeholder lactosemonohydrat og natrium

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

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

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

Serotonerge lægemidler

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). Risikoen for serotoninsyndrom er lav med buprenorphin, men det er blevet observeret med andre opioider.

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).

Alkohol eller lægemiddel indeholdende alkohol

Buprenorphin bør ikke indtages samtidig med alkohol eller lægemiddel indeholdende alkohol. Alkohol øger buprenorphins sedative virkning (se pkt. 4.7).

Andre hæmmere af det centrale nervesystem

Hvis taget sammen med buprenorphin kan den hæmmende virkning på centralnervesystemet forstærkes. Det nedsatte opmærksomhedsniveau kan gøre det farligt at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

CNS-hæmmende lægemidler omfatter andre opioidderivater (f.eks. methadon, analgetika, antitussiva), anæstetika, phenothiazin, andre beroligende midler, sederende hypnotika, visse antidepressiva, sederende H1-receptorantagonister, barbiturater, anxiolytika (ud over benzodiazepiner), neuroleptika, clonidin og beslægtede stoffer. Ved sådanne lægemiddelkombinationer er det vigtigt at reducere dosis af det ene eller begge lægemidler.

Samtidig brug af Buprenorphine "G.L. Pharma" og andre CNS-hæmmende lægemidler samt gabapentinoider (gabapentin og pregabalin) kan resultere i respirationsdepression, hypotension, dyb sedation, koma eller død (se pkt. 4.4).

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

Naltrexon

Naltrexon er en opioidantagonist, der kan blokere/modvirke den farmakologiske virkning af buprenorphin. Hos patienter, der har udviklet fysisk afhængighed af buprenorphins virkninger, bør samtidig administration med naltrexon og buprenorphin undgås på grund af den potentielle interaktion, der forhindrer effektiv smertebehandling og kan føre til pludseligt indtræden af opioidabstinenssymptomer.

Andre opioide analgetika

Den analgetiske virkning af komplette opioidagonister kan formindskes af den partielle agonist buprenorphin som følge af en kompetitiv receptorblokade. Hos patienter, der har udviklet fysisk afhængighed af komplette opioidagonister, kan administration af den partielle agonist buprenorphin udløse seponeringssymptomer (se også ”Brug hos opioidafhængige patienter” i pkt. 4.4).

CYP3A4-hæmmere

Da buprenorphin-metaboliseres via CYP3A4-isozymet, kan samtidig administration af CYP3A4‑hæmmere forårsage nedsat *clearance* af buprenorphin. I en interaktionsundersøgelse med buprenorphin og ketoconazol blev forhøjede koncentrationer af buprenorphin og norbuprenorphin målt. Patienter, der får buprenorphin sammen med CYP3A4‑hæmmere såsom makrolide antibiotika (f.eks. erythromycin), azol-antimykotika (f.eks. ketoconazol), gestoden, triacetyloleandomycin eller HIV‑proteasehæmmerne (f.eks. ritonavir, indinavir, saquinavir og atazanavir), bør overvåges nøje. Der bør udvises forsigtighed ved administration af buprenorphin til patienter, der får sådanne lægemidler, og om nødvendigt skal dosisjusteringer overvejes.

CYP3A4-induktorer

CYP3A4-induktorer, såsom phenobarbital, rifampicin, carbamazepin og phenytoin, inducerer metabolisme og kan forårsage øget *clearance* af buprenorphin. Der bør udvises forsigtighed ved administration af Buprenorphine "G.L. Pharma" til patienter, der får sådanne lægemidler, og om nødvendigt skal dosisjusteringer overvejes.

Monoaminooxidase-hæmmere (MAO-hæmmere)

Baseret på erfaring med morfin kan effekten af opioider muligvis forstærkes (se pkt. 4.4). Hos patienter der tidligere er blevet behandlet med visse antidepressiva (MAO-hæmmere) inden for de sidste 14 dage før opioidbrug, er der en teoretisk mulighed for livstruende interaktioner, som kan påvirke hjernen, vejrtrækningen og kredsløbsfunktionen. Sådanne kombinationer bør undgås i op til 2 uger efter seponering af MAO-hæmmere.

I ét tilfælde blev der rapporteret om en mulig interaktion mellem intravenøs Buprenorphine "G.L. Pharma" og phenprocoumon, hvilket førte til purpura.

Yderligere

Et fald i hepatisk perfusion, som kan induceres af visse generelle anæstetika (f.eks. halothan) og andre lægemidler, kan forsinke den hepatiske elimination af buprenorphin. Da den hepatiske elimination udgør en relativ stor del (~70 %) af den samlede *clearance* af buprenorphin, kan det være nødvendigt med lavere startdoser og forsigtig dosistitrering hos patienter, der samtidig får halothan.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af buprenorphin til gravide kvinder. Lavdosis buprenorphinpræparater må ikke anvendes under graviditet, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med buprenorphin. I sådanne tilfælde skal den gravide kvinde, fosteret og det nyfødte barn holdes under tæt monitorering af lægen.

Mod slutningen af graviditeten kan administration af høje doser, selv efter en kort behandlingsperiode, fremkalde neonatal respirationsdepression. Under graviditetens sidste trimester kan kronisk brug af buprenorphin forårsage neonatal abstinenssyndrom.

Amning

Da buprenorphin og dets metabolitter udskilles i human mælk, bør buprenorphin ikke anvendes under amning.

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

Mærkning.

Når buprenorphin anvendes som foreskrevet, har det en mindre eller moderat påvirkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Dette lægemiddel kan nedsætte de mentale og fysiske evner og forårsage døsighed, svimmelhed eller nedsat tænkeevne, især ved behandlingsstart og under dosisjustering. Patienterne skal advares om dette.

Denne virkning kan forstærkes, hvis buprenorphin anvendes samtidig med alkohol eller midler, der har en dæmpende effekt på centralnervesystemet (se pkt. 4.4 og 4.5).

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofilen

De bivirkninger, der i kliniske studier blev indberettet med hyppigheden 'meget almindelig', var sedation, vertigo, svimmelhed og kvalme.

Tabel 1 over bivirkninger opsummerer:

* Bivirkninger rapporteret under kliniske studier. Alle bivirkninger er opført efter hyppighed: 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) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppe præsenteres bivirkningerne i rækkefølge efter faldende alvorlighed.
* De hyppigst rapporterede bivirkninger efter markedsføring. De bivirkninger, der forekommer i mindst 1 % af indberetningerne fra sundhedspersonale, og som anses for forventede, er inkluderet. Hyppigheden af bivirkninger, der ikke er rapporteret i pivotale studier, kan ikke estimeres og angives som ikke kendt.

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Tabel 1: Bivirkninger rapporteret i kliniske studier** |
| **Systemorgan-klasse** | **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** |
| *Immunsystemet* |  |  |  | Overfølsomhed | Anafylaktisk shock |  |
| *Metabolisme og ernæring* |  |  |  | Nedsat appetit |  |  |
| *Psykiske forstyrrelser* |  |  | KonfusionEuforiNervøsitetDepressionPsykose HallucinationDepersonalisa­tion | DysforiAgitation |  |  |
| *Nervesystemet* | SedationSvimmelhed | Hovedpine | DysartriParæstesiKomaTremor | KrampeanfaldNedsat koordinations­evne |  |  |
| *Øjne* |  | Miosis | Sløret synDiplopiSynssvækkelseKonjunktivitis |  |  |  |
| *Øre og labyrint* | Vertigo |  | Tinnitus |  |  |  |
| *Hjerte* |  |  | TakykardiBradykardiCyanoseAtrioventriku-lært blokaf anden grad |  |  |  |
| *Vaskulære sygdomme* |  | Hypotension | HypertensionBleghed |  |  |  |
| *Luftveje, thorax og mediastinum* |  | Hypoventila­tion | Dyspnø (respir-atorisk distress)Apnø (respira-tionsstop) |  | Bronkospas­me |  |
| *Mave-tarm-kanalen* | Kvalme | Opkastning | Nedsat appetitForstoppelseDyspepsiFlatulens | Diarré |  | Tandkaries |
| *Hud og subkutane væv* |  | Hyperhidrose | KløeUdslæt | Nældefeber | Angioneuro-tisk ødem (Quincke’s ødem) |  |
| *Nyrer og urinveje* |  |  | Urinretention |  |  |  |
| *Almene symptomer og reaktioner på administrations-stedet* |  |  | AstheniTræthedUtilpashed |  |  |  |

Afhængighed

Gentagen brug af Buprenorphine "G.L. Pharma" 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 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

**4.9 Overdosering**

Buprenorphin har en høj sikkerhedsmargin på grund af sine egenskaber som partiel opioidagonist/antagonist. Dog kan terapeutiske doser, især hos ikke-tolerante individer (særligt børn), medføre alvorlig forgiftning (intoksikation).

Selvom buprenorphins antagonistiske aktivitet kan vise sig ved doser, der ligger lidt over det anbefalede terapeutiske område, kan doser inden for dette område under visse tilfælde forårsage klinisk signifikant respirationsdepression (se pkt. 4.4).

Symptomer

Symptomerne på overdosering af buprenorphin er karakteriseret af tegn såsom "fremmedfølelse", nedsat koncentrationsevne, døsighed og muligvis ortostatisk svimmelhed. Symptomer på en akut overdosering omfatter miosis, sedation, hypotension, respirationsdepression (nedsat vejrtrækningsfrekvens og/eller respirationsvolumen, Cheyne-Stokes’ respiration, cyanose), ekstrem døsighed, bevidsthedsforstyrrelser inklusive koma i alvorlige tilfælde, slaphed i skeletmuskulaturen, fugtig og kold hud og bradykardi. Der kan forekomme kvalme og opkastning. Det alvorligste symptom, som kræver indgreb, er respirationsdepression, som kan føre til respirationsophør og død.

Behandling

I tilfælde af en overdosis skal der iværksættes almen understøttende behandling, herunder nøje overvågning af patientens respirations- og hjertestatus. Der skal iværksættes symptomatisk behandling af respirationsdepression efter en standardmæssig intensivbehandling. Det skal tilsikres, at der er åbne luftveje samt assisteret eller kontrolleret ventilation. I tilfælde af opkastning, skal der drages omsorg for at forhindre aspiration af opkastet. Patienten bør overføres til faciliteter, hvor der er adgang til komplet genoplivningsudstyr. Det anbefales at anvende en opioidantagonist (dvs. naloxon) til trods for, at den kan have beskeden virkning på de buprenorphinforårsagede respirationssymptomer sammenlignet, med dens virkning på komplette opioidagonister.

Naloxon kan muligvis ikke reversere den buprenorphinforårsagede respirationsdepression. Den primære behandling af overdosering bør bestå i genoprettelse af tilstrækkelig vejtrækningsaktivitet, om nødvendigt med mekanisk assisteret respiration. Buprenorphins lange virkningsvarighed bør tages i betragtning når varigheden af behandling og nødvendig medicinsk overvågning fastlægges, for at reversere virkningen af en overdosis. Naloxon kan elimineres hurtigere end buprenorphin, hvorved overdoseringssymptomer, der hidtil har været under kontrol, kan vende tilbage.

**4.10 Udlevering**

A§4 (kopieringspligtigt)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Opioider, oripavine-derivater, ATC-kode: N02AE01.

Virkningsmekanisme

Buprenorphin er et potent og centralt aktivt analgetikum med opioidagonistiske og antagonistiske egenskaber (partiel µ-opioidreceptoragonist og κ-antagonist). Den analgetiske effekt kan tilskrives interaktion med specifikke opioidreceptorer (primært µ-receptorer) i centralnervesystemet.

Farmakodynamisk virkning

Den analgetiske effekt indtræder efter ca. 30 min. 0,4 mg buprenorphin administreret sublingualt har en analgetisk effekt, der svarer til ca. 10 mg morfin administreret intramuskulært. Den lange virkningsvarighed på 6-8 timer skyldes, at buprenorphin dissocieres langsomt fra receptorerne og at morfinantagonister kun i begrænset omfang modvirker effekterne, idet buprenorphin har høj affinitet for receptoren.

I terapeutiske doser har buprenorphin respirationsdeprimerende egenskaber, der er sammenlignelige med morfin i lige analgetiske doser. Buprenorphins effekt forstærkes af andre stoffer med centrale dæmpende virkninger, såsom hypnotika, sedativa og alkohol.

Dyre- og menneskestudier tyder på, at buprenorphin har en lavere vanedannende effekt end morfin.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Når buprenorphin indtages oralt, gennemgår det første passage-metabolisme med N-dealkylering og glukuronid-konjugering i tyndtarmen og leveren. Dette lægemiddel er derfor ikke egnet til oral administration. Maksimal plasmakoncentration opnås 90 minutter efter sublingual administration, og det maksimale dosis/koncentrationsforhold er lineært, mellem 2 mg and 16 mg.

Fordeling

Absorptionen følges af en hurtig fordelingsfase og en halveringstid på 2-5 timer.

Biotransformation

Buprenorphin metaboliseres ved 14-N-dealkylering og glukuronid-konjugering af modermolekylet og den dealkylerede metabolit. Kliniske data bekræfter, at CYP3A4 er ansvarlig for N‑dealkyleringen af buprenorphin. N-dealkyl-buprenorphin er en μ-opioidagonist med svag intrinsisk aktivitet. Norbuprenorphin bidrager til den samlede farmakologiske effekt; dog er det ukendt i hvilket omfang.

Elimination

Eliminationen af buprenorphin er bi- eller tri-eksponentiel med en lang terminal eliminationsfase på 32 timer. Dette kan dels tilskrives reabsorption af buprenorphin efter intestinal hydrolyse af det konjugerede derivat og dels molekylets højlipofile natur. Buprenorphin elimineres primært gennem fæces via galdeudskillelse af glukoronid-konjugerede metabolitter (70 %). De resterende 30 % elimineres via urinen.

Særlige populationer:

*Ældre*

Der foreligger ingen farmakokinetiske data for ældre patienter.

*Nedsat nyrefunktion*

Renal elimination spiller en relativt lille rolle (~ 30 %) i den samlede *clearance* af buprenorphin. Dosisjustering baseret på nyrefunktion er ikke nødvendig, men forsigtighed anbefales ved dosering til patienter med svært nedsat nyrefunktion.

*Nedsat leverfunktion*

Hepatisk elimination spiller en relativt stor rolle (~ 70 %) i den samlede *clearance* af buprenorphin, og virkningen af buprenorphin kan være forlænget hos patienter med nedsat hepatisk *clearance*. Lavere startdoser af buprenorphin og forsigtig dosisjustering kan være nødvendigt hos patienter med mild til moderat leverdysfunktion. Buprenorphin er kontraindiceret hos patienter med svær leverdysfunktion (se pkt. 4.3).

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Hos rotter fandtes der ingen utilsigtede virkninger på fertiliteten eller den generelle reproduktionsfunktion. Der er dog rapporteret om evidens for føtotoksiske effekter og øget forekomst af fostertab efter implantation i forsøg med rotter og kaniner.

I forsøg med rotter er der påvist nedsat intrauterin væksthastighed, forsinket udvikling af visse neurologiske funktioner samt høj forekomst af peri- og postnatal mortalitet hos afkommet, når moderdyrene var blevet behandlet i drægtigheds-/dieperioden. Der er evidens for, at problemer med fødslen og nedsat mælkeproduktion var medvirkende til disse effekter. Der blev ikke set tegn på embryotoksicitet eller teratogene effekter hos rotter og kaniner.

I *in vitro-* og *in vivo*-forsøg, hvor buprenorphins mutagene potentiale blev undersøgt, blev der ikke observeret nogen klinisk relevante effekter.

I langvarige forsøg med rotter og mus blev der ikke set evidens for et carcinogent potentiale, der var relevant for mennesker.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Lactosemonohydrat

Mannitol (E421)

Majsstivelse

Povidon K30 (E1201)

Citronsyremonohydrat (E330)

Natriumcitrat (E331(iii))

Magnesiumstearat (E470b)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Blisterpakning bestående af aluminium (basisfolie) lamineret med aluminiumsark.

Pakningsstørrelser: 7, 10, 20, 28, 30, 50, 60, 70 og 100 resoribletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke relevant.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

G.L. Pharma GmbH

Schlossplatz 1

8502 Lannach

Østrig

**Repræsentant**

G.L. Pharma Nordic Aktiebolag

Övägen 1

21647 Limhamn

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

0,2 mg: 70224

0,4 mg: 70225

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

24. april 2025

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-