

2. maj 2022

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Buprenorphine "Glenmark", depotplastre**

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

29744

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Buprenorphine "Glenmark"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

5 mikrogram/time

Hvert depotplaster indeholder 5 mg buprenorphin i et område på 6,25 cm2, der nominelt frigiver 5 mikrogram buprenorphin pr. time over en periode på 7 dage.

10 mikrogram/time

Hvert depotplaster indeholder: 10 mg buprenorphin i et område på 12,5 cm2, der nominelt frigiver 10 mikrogram buprenorphin pr. time over en periode på 7 dage.

20 mikrogram/time

Hvert depotplaster indeholder 20 mg buprenorphin i et område på 25 cm2, der nominelt frigiver 20 mikrogram buprenorphin pr. time over en periode på 7 dage.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Depotplastre

5 mikrogram/time

Rektangulært, beigefarvet plaster med afrundede kanter og præget med "Buprenorphin" og "5 μg/t" i blå farve.

10 mikrogram/time

Rektangulært, beigefarvet plaster med afrundede kanter og præget med "Buprenorphin" og "10 μg/t" i blå farve.

20 mikrogram/time

Rektangulært, beigefarvet plaster med afrundede kanter og præget med "Buprenorphin" og "20 μg/t" i blå farve.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

* Buprenorphine "Glenmark" er indiceret til voksne.
* Behandling af non-maligne, moderate smerter, når det er nødvendigt med et opioid for at opnå tilstrækkelig analgesi.
* Buprenorphine "Glenmark" er ikke velegnet til behandling af akutte smerter.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

**Dosering**

Patienter i alderen 18 år og derover

Som startdosis bør der anvendes den laveste styrke af Buprenorphine "Glenmark" (Buprenorphine "Glenmark" 5 mikrogram/time 7 dag depotplaster). Der bør tages hensyn til patientens tidligere brug af opioider (se pkt. 4.5) og til patientens nuværende almentilstand og medicinske status.

Titrering

I behandlingens startfase med Buprenorphine "Glenmark" kan det være nødvendigt med korttidsvirkende supplerende analgetika (se pkt. 4.5) efter behov, indtil den analgetiske virkning af Buprenorphine "Glenmark" er opnået.

Dosis af Buprenorphine "Glenmark" kan optitreres som angivet efter 3 dage, når den maksimale virkning af en given dosis er blevet klarlagt. Efterfølgende kan der så titreres dosisøgninger på baggrund af behovet for supplerende smertelindring og patientens analgetiske respons på depotplastret.

For at øge dosis skal det nuværende plaster udskiftes med et plaster med en højere styrke eller med en kombination af plastre, der placeres på forskellige steder for at opnå den ønskede dosis. Det anbefales, at der højst anvendes to plastre på samme tid op til maksimalt 40 mikrogram buprenorphin pr. time. Et nyt depotplaster bør ikke anvendes på samme sted på huden i de efterfølgende 3-4 uger (se pkt. 5.2). Patienterne bør monitoreres omhyggeligt og regelmæssigt for at vurdere den optimale dosis og behandlingsvarighed.

Buprenorphine "Glenmark" bør administreres hver 7. dag.

Administrationsvarighed

Buprenorphine "Glenmark" bør under ingen omstændigheder administreres i længere tid end absolut nødvendigt. Hvis sygdommens karakter og sværhedsgrad kræver langvarig smertebehandling med Buprenorphine "Glenmark", bør der udføres omhyggelig og regelmæssig monitorering (om nødvendigt med pauser i behandlingen) for at klarlægge, hvorvidt og i hvilken udstrækning yderligere behandling er nødvendig.

Seponering

Efter fjernelse af depotplastret falder serumkoncentrationen af buprenorphin gradvist, og dermed opretholdes den analgetiske virkning i et vist stykke tid. Dette bør tages i betragtning, når behandlingen med Buprenorphine "Glenmark" skal efterfølges af andre opioider. Som grundregel bør der ikke administreres opioider i 24 timer efter fjernelse af depotplastret. Pt. foreligger der kun begrænsede oplysninger om startdosen af andre opioider, der administreres efter seponering af depotplastret (se pkt. 4.5).

Omregning fra opioider

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

Særlige populationer

*Ældre*

Det er ikke nødvendigt at justere dosis af Buprenorphine "Glenmark" hos ældre patienter.

*Nedsat nyrefunktion*

Det er ikke nødvendigt med specielle dosisjusteringer af Buprenorphine "Glenmark" hos patienter med nedsat nyrefunktion.

*Nedsat leverfunktion*

Buprenorphin metaboliseres i leveren. Lægemidlets virkningskraft og virkningsvarighed kan være påvirket hos patienter med nedsat leverfunktion. Derfor bør patienter med nedsat leverfunktion monitoreres nøje under behandlingen med Buprenorphine "Glenmark".

Hos patienter med alvorligt nedsat leverfunktion kan der ses akkumulation af Buprenorphine "Glenmark" i løbet af behandlingen. Det bør overvejes at anvende anden behandling, og hvis Buprenorphine "Glenmark" overhovedet skal anvendes hos sådanne patienter, skal det ske med forsigtighed.

*Pædiatrisk population*

Buprenorphine "Glenmark"s sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

**Administration**

Administrationsvej

**Depotplaster til anvendelse på huden i 7 dage.**

**Plastret må ikke deles eller klippes i stykker.**

Plasteret må ikke anvendes, hvis forseglingen er brudt.

Påsætning af depotplaster

Buprenorphine "Glenmark" skal placeres på ikke-irriteret, intakt hud på ydersiden af overarmen, den øverste del af brystet eller den øverste del af ryggen, men ikke på hudområder med store ar. Buprenorphine "Glenmark" skal placeres på et område med lidt eller ingen behåring. Hvis sådanne steder ikke findes, skal håret klippes af med en saks, ikke barberes.

Hvis applikationsstedet skal renses, må det kun gøres med rent vand. Der må ikke anvendes sæbe, sprit, olie, lotion eller slibemidler. Huden skal være tør, inden depotplastret sættes på. Buprenorphine "Glenmark" skal påføres umiddelbart efter, at det er taget ud af det forseglede brev. Efter fjernelse af beskyttelseslaget skal depotplastret trykkes godt på plads med håndfladen i cirka 30 sekunder, så der opnås fuldstændig kontakt, især ved hjørnerne. Hvis hjørnerne begynder at løsne sig, kan de tapes fast med en egnet hudtape for at sikre en 7-dages brugsperiode. Plastret skal bæres uafbrudt i 7 dage.

Karbad, brusebad og svømning bør ikke påvirke plastret. Hvis et plaster falder af, skal der sættes et nyt på, som bæres i 7 dage.

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

**4.3 Kontraindikationer**

Buprenorphine "Glenmark" er kontraindiceret til:

* Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Opioidafhængige patienter og brug til narkotisk substitutionsbehandling,
* Tilstande, hvor vejrtrækningscentret og -funktionen er alvorligt nedsat eller kan blive det,
* Patienter, der får MAO-hæmmere, eller som har fået det inden for de sidste to uger (se pkt. 4.5),
* Patienter, der lider af myasthenia gravis,
* Patienter, der lider af delirium tremens.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Buprenorphin bør anvendes med særlig forsigtighed hos patienter med akut alkoholforgiftning, hovedtraume, shock, nedsat bevidsthedsniveau af uvisse årsager, intrakranielle læsioner eller øget intrakranielt tryk eller hos patienter med alvorligt nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

Buprenorphin kan sænke krampetærsklen hos patienter med krampeanfald i anamnesen.

Buprenorphin er blevet forbundet med signifikant respirationsdepression, særligt efter intravenøs indgivelse. Der er set død som følge af overdosering i tilfælde, hvor misbrugere har misbrugt buprenorphin intravenøst, oftest i kombination med benzodiazepiner. Der er rapporteret om yderligere dødsfald som følge af overdosering på grund af brug af ethanol og benzodiazepiner i kombination med buprenorphin.

Da CYP3A4-hæmmere kan øge koncentrationen af buprenorphin (se pkt. 4.5), bør patienter, der allerede behandles med CYP3A4-hæmmere, få deres Buprenorphine "Glenmark"-dosis omhyggeligt titreret, da en reduceret dosis kan være tilstrækkelig hos disse patienter.

Buprenorphin anbefales ikke til analgesi i den tidlige postoperative periode eller i andre situationer, der er kendetegnet af et smalt terapeutisk indeks eller et hurtigt skiftende behov for analgesi.

Kontrollerede studier med mennesker og dyr viser, at risikoen for afhængighed er lavere med buprenorphin end med rene opioidagonister. Hos mennesker er der set begrænsede euforiserende virkninger af buprenorphin. Dette kan medføre et vist misbrug af produktet, og der bør udvises forsigtighed ved ordination til patienter med kendt eller formodet stofmisbrug eller alkoholmisbrug eller alvorlig psykisk lidelse i anamnesen.

Som for alle opioider kan kronisk brug af buprenorphin resultere i udvikling af fysisk afhængighed. Hvis der opstår abstinenssymptomer, er de som regel milde og indtræder efter 2 dage og kan vare ved i op til 2 uger. Abstinenssymptomer omfatter agitation, angst, nervøsitet, søvnløshed, hyperkinesi, tremor og gastrointestinale gener.

Atleter skal være opmærksomme på, at dette lægemiddel kan give positiv reaktion ved dopingkontrol.

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

Samtidig brug af Buprenorphine "Glenmark" og beroligende lægemidler som benzodiazepiner eller beslægtede stoffer kan medføre sedation, respirationsdepression, koma og død. På grund af disse risici bør samtidig behandling med disse beroligende lægemidler reserveres til patienter, for hvem der ikke er alternative behandlingsmuligheder. Hvis der træffes beslutning om at ordinere Buprenorphine "Glenmark" samtidig med beroligende lægemidler, skal den laveste effektive dosis anvendes, og behandlingstiden skal være så kort som muligt.

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

*Serotoninsyndrom*

Samtidig administration af Buprenorphine "Glenmark" 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.

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

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

Andre aktive stoffers indvirkning på buprenorphins farmakokinetik

Buprenorphin metaboliseres primært via glukuronidering og i mindre udstrækning (cirka 30 %) via CYP3A4.

Samtidig behandling med CYP3A4-hæmmere kan føre til øgede plasmakoncentrationer med forstærket virkning af buprenorphin.

I studier med CYP3A4-hæmmeren ketoconazol blev der ikke set klinisk relevante stigninger i den gennemsnitlige maksimale (Cmax) eller totale (AUC) eksponering for buprenorphin efter brug af buprenorphin sammen med ketokonazol i forhold til brug af buprenorphin alene.

Der er ikke foretaget undersøgelser af interaktioner mellem buprenorphin og CYP3A4-enzyminduktorer.

Samtidig administration af buprenorphin og enzyminduktorer (f.eks. phenobarbital, carbamazepin, phenytoin og rifampicin) kan føre til øget clearance, hvilket kan resultere i nedsat virkning.

Nedsat blodgennemstrømning i leveren forårsaget af visse generelle anæstetika (f.eks. halothan) og andre lægemidler kan resultere i nedsat eliminationshastighed af buprenorphin i leveren.

Farmakodynamiske interaktioner

*Buprenorphin bør anvendes med forsigtighed sammen med:*

Andre midler, der hæmmer centralnervesystemet: Andre opioidderivater (analgetika og hostemidler, der eksempelvis indeholder morphin, dextropropoxyphen, codein, dextromethorphan eller noscapin). Visse antidepressiva, sederende H1-receptorantagonister, alkohol, anxiolytika, neuroleptika, clonidin og beslægtede stoffer. Disse kombinationer øger den CNS-hæmmende aktivitet. Benzodiazepiner: Denne kombination kan forstærke centralt opstået respirationsdepression (se pkt. 4.4).

Ved brug af typiske analgetiske doser beskrives buprenorphin til at virke som en ren my-receptoragonist. I kliniske studier af buprenorphin blev forsøgsdeltagerne, som fik fulde my-agonist-opioider (op til 90 mg oral morfin eller orale morfinækvivalenter om dagen), overført til buprenorphin. Der blev ikke rapporteret om abstinenssyndrom eller opioid-abstinenser i forbindelse med skiftet fra opioidet til buprenorphin (se pkt. 4.4).

Beroligende lægemidler så som benzodiazepiner eller beslægtede lægemidler:

Samtidig brug af opioider med beroligende lægemidler så som benzodiazepiner eller beslægtede lægemidler øger risikoen for sedation, respirationsdepression, koma og død på grund af en additiv CNS-depressiv effekt. Dosis og varighed af samtidig brug bør begrænses (se pkt. 4.4).

Samtidig administration af serotonerge lægemidler, f.eks. MAO-hæmmere, selektive serotoningenoptagelseshæmmere (SSRI'er), serotonin-noradrenalin-genoptagelseshæmmere (SNRI'er) eller tricykliske antidepressive stoffer, da risikoen for serotoninsyndrom, der er en potentielt livstruende tilstand, er øget (se pkt. 4.4).

**4.6 Graviditet og amning**

Fertilitet

Der foreligger ingen data vedrørende buprenorphins indvirkning på fertiliteten hos mennesker. I et studie af fertiliteten og den tidlige embryoudvikling blev der ikke set nogen virkninger på reproduktionsparametrene hos han- eller hunrotter (se pkt. 5.3).

Graviditet

Der er ingen eller begrænset erfaring med anvendelse af buprenorphin til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

Mod slutningen af graviditeten kan høje doser af buprenorphin fremkalde respirationsdepression hos det nyfødte spædbarn, selv efter en kort administrationsperiode. Langtidsbehandling med buprenorphin i graviditeten kan resultere i neonatal opioid­abstinenssyndrom.

Derfor bør buprenorphin ikke anvendes under graviditet og hos kvinder i den fertile alder, som ikke bruger effektiv kontraception.

Amning

Buprenorphin udskilles i modermælk. Studier af rotter har vist, at buprenorphin kan hæmme mælkeproduktionen. De tilgængelige farmakodynamiske/toksiko-logiske data fra dyr har vist, at buprenorphin udskilles i mælk (se pkt. 5.3). Derfor bør det undgås at bruge buprenorphin under amning.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Mærkning.

Buprenorphin påvirker i væsentlig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Selv ved brug i henhold til anvisningerne kan buprenorphin påvirke patientens reaktionsevne i en sådan grad, at trafiksikkerheden og evnen til at betjene maskiner kan være nedsat. Dette gælder især i starten af behandlingen og i kombination med andre centralt virkende stoffer, herunder alkohol, beroligende midler, sedativa og hypnotika. Lægen bør give en individuel anbefaling. En generel restriktion er ikke nødvendig i tilfælde, hvor der anvendes en stabil dosis.

Patienter, der er påvirkede og får uønskede virkninger (f.eks. svimmelhed, døsighed, sløret syn) i starten af behandlingen eller ved titrering til en højere dosis, bør ikke køre bil og betjene maskiner i mindst 24 timer efter fjernelse af depotplastret.

**4.8 Bivirkninger**

De alvorlige bivirkninger, der kan være forbundet med behandlingen med buprenorphin ved klinisk brug, er de samme som dem, der ses med andre opioid-analgetika, og omfatter respirationsdepression (særligt ved brug sammen med andre CNS-hæmmende midler) og hypotension (se pkt. 4.4).

Der er set følgende bivirkninger:

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse**  **MedDRA** | Meget almindelig (≥1/10) | Almindelig (≥1/100 til <1/10) | Ikke almindelig (≥1/1000 til <1/100) | Sjælden (1/10.000 til </1000) | Meget sjælden (<1/10.000) | Hyppigheden er ikke kendt (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data) |
| **Immunsyste-met** |  |  | Overfølsom-hed | Anafylaktisk reaktion |  | Anafylaktoid reaktion |
| **Metabolisme og ernæring** |  | Anoreksi |  | Dehydrering |  |  |
| **Psykiske forstyrrelser** |  | Forvirring,  depression,  søvnløshed,  nervøsitet,  angst | Søvnforstyr-relser,  rastløshed,  ophidselse,  euforisk sindstilstand,  affektlabili-tet,  hallucinatio-ner, aggression,  mareridt,  nedsat libido, | Psykotisk lidelse | Lægemiddelafhængig-hed,  humør-svingninger | Depersonalisa-tion |
| **Nervesyste-met** | Hovedpine,  Svimmel-hed,  somnolens | Tremor | Sedation,  dysgeusi,  dysartri,  hypæstesi,  nedsat hukommelse,  migræne,  synkope,  abnorm koordination,  opmærksom-hedsforstyr-relse,  paræstesi | Balance-forstyrrelser,  taleforstyr-relser | Ufrivillige muskelsam-mentræk-ninger | Krampeanfald |
| **Øjne** |  |  | Tørre øjne,  sløret syn | Synsforstyr-relser,  Øjenlågs-ødem,  miosis |  |  |
| **Øre og labyrint** |  |  | Tinnitus, vertigo |  | Ørepine |  |
| **Hjerte** |  |  | Palpitationer,  takykardi | Angina pectoris |  |  |
| **Vaskulære sygdomme** |  |  | Hypotension,  Kredsløbsfor-styrrelse,  hypertension,  rødmen | Vasodilata-tion,  ortostatisk hypotension |  |  |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |  | Dyspnø | Hoste,  hvæsen,  hikke | Respiratorisk depression,  Respirations-svigt,  forværret astma,  hyperventila-tion,  rhinitis |  |  |
| **Mave-tarm-kanalen** | Forstoppel-se,  kvalme,  opkastning | Abdomina-le smerter,  Diarré,  Dyspepsi,  Mundtør-hed | Flatulens | Dysfagi,  ileus |  | Diverticulitis |
| **Lever og galdeveje** |  |  |  |  |  | Galdestenskolik |
| **Hud og subkutane væv** | Pruritus,  erytem | Udslæt,  Svedten-dens,  eksantem | Tør hud,  urticaria,  kontaktder-matitis | Ansigtsødem | Pustler,  vesikler |  |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |  | Muskel-svaghed | Myalgi,  muskelkram-per |  |  |  |
| **Nyrer og urinveje** |  |  | Urin-inkontinens, urinreten-tion,  forsinket vandladning |  |  |  |
| **Det reproduktive system og mammae** |  |  |  | Erektil dysfunktion,  seksuel dysfunktion |  |  |
| **Almene symptomer og reaktioner på administra-tionsstedet** | Reaktion på administra-tionsstedet1 | Træthed,  asteni,  perifert ødem | Træthed,  pyreksi,  rigor,  ødem,  abstinens-syndrom,  dermatitis på administrati-onsstedet\*  brystsmerter | Influenzalig-nende sygdom |  | Neonatale abstinenssymp­tomer |
| **Undersøgel-ser** |  |  | Forhøjet alaninamino-transferase,  vægttab |  |  |  |
| **Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikatio-ner** |  |  | Hændelig tilskade-komst,  fald |  |  |  |

\* I visse tilfælde er der set forsinkede lokale allergiske reaktioner med tydelige tegn på inflammation. I sådanne tilfælde bør behandlingen med buprenorphin stoppes.

1 Inkluderer erytem på administrationsstedet, ​​ødem på administrationsstedet, kløe på administrationsstedet, udslæt på administrationsstedet.

Buprenorphin indebærer en lille risiko for fysisk afhængighed. Abstinenssymptomer efter seponering af buprenorphin er usandsynlige. Dette kan skyldes den meget langsomme dissociation af buprenorphin fra opioidreceptorerne og det gradvise fald i plasmakoncentrationen af buprenorphin (som regel over en periode på 30 timer efter fjernelse af sidste plaster). Efter langvarig brug af buprenorphin kan det dog ikke helt udelukkes, at der kan opstå de samme abstinenssymptomer som dem, der ses ved seponering af opioider. Disse symptomer omfatter agitation, angst, nervøsitet, søvnløshed, hyperkinesi, tremor og gastrointestinale forstyrrelser.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

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

**4.9 Overdosering**

Symptomer

Der må forventes symptomer svarende til dem, der ses med andre centralt virkende analgetika. Disse omfatter respirationsdepression, sedation, døsighed, kvalme, opkastning, kardiovaskulært kollaps og markant miosis.

Behandling

Alle depotplastre skal fjernes fra patientens hud. Etabler og oprethold frie luftveje, mekanisk eller kontrolleret ventilation efter sædvanlige retningslinier, og hold en passende kropstemperatur og væskebalance. Ilt, intravenøse væsker, vasopressorer og andre understøttende tiltag bør anvendes efter behov.

En specifik opioidantagonist, såsom naloxon, kan modvirke buprenorphins virkninger, selvom naloxon kan være mindre effektiv til at ophæve buprenorphins virkning end andre µ-opioid-agonister. Behandling med kontinuerlig intravenøs naloxon bør begynde med de sædvanlige doser, men høje dosis kan være påkrævet.

**4.10 Udlevering**

A§4 (kopieringspligtigt)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: N 02 AE 01. Analgetika, opioider, oripavinderivater.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Buprenorphin er en partiel opioidagonist med virkning på my-opioidreceptoren. Den har også antagonistisk virkning på kappa-opioidreceptoren.

Virkningen er påvist i syv pivotalstudier i fase III af op til 12 ugers varighed hos patienter med non-maligne smerter af forskellige ætiologier. Disse omfattede patienter med moderate og svære smerter som følge af slidgigt og rygsmerter. Der blev påvist klinisk signifikante fald i smertescoren med buprenorphin (cirka 3 point på BS-11-skalaen) og signifikant større smertekontrol end med placebo.

Der er også udført et langvarigt open-label forlængelsesstudie (n=384) hos patienter med non-maligne smerter. Ved kronisk dosering blev smertekontrollen opretholdt i 6 måneder hos 63 % af patienterne, i 12 måneder hos 39 % af patienterne, i 18 måneder hos 13 % af patienterne og i 21 måneder hos 6 % af patienterne. Cirka 17 % blev stabiliseret på 5 mg-dosen, 35 % på 10 mg-dosen og 48 % på 20 mg-dosen.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Der er tegn på enterohepatisk recirkulation.

Studier af ikke-drægtige og drægtige rotter har vist, at buprenorphin passerer blodhjerne- og placentabarrieren. Koncentrationerne i hjernen (som kun indeholdt uomdannet buprenorphin) efter parenteral administration var 2-3 gange højere end efter oral administration. Efter intramuskulær eller oral administration akkumuleres buprenorphin tilsyneladende i det føtale gastrointestinale lumen – sandsynligvis som følge af galdeudskillelse, da den enterohepatiske cirkulation ikke er fuldt udviklet.

Hvert depotplaster giver en konstant afgivelse af buprenorphin i op til syv dage. Steady state opnås i løbet af den første applikation. Efter fjernelse af buprenorphin falder buprenorphinkoncentrationer med cirka 50 % på 12 timer (interval 10-24 timer).

Absorption

Efter administration af buprenorphin diffunderer buprenorphin fra depotplastret og igennem huden. I kliniske farmakologistudier var den gennemsnitlige tid til detekterbare buprenorphinkoncentrationer (25 picogram/ml) ved brug af buprenorphin 10 mikrogram/time cirka 17 timer. Analyser af resterende buprenorphin i depotplastrene efter 7 dages brug viser 15 % af den oprindeligt leverede mængde. Et studie af biotilgængeligheden i forbindelse med intravenøs administration bekræfter, at denne mængde absorberes systematisk. Koncentrationen af buprenorphin er forholdsvis konstant i de 7 dage, hvor plastret bæres.

Administrationssted

Et studie af raske forsøgsdeltagere viste, at den farmakokinetiske profil af buprenorphin afgivet fra buprenorphin-plastret er den samme, når plastret placeres på den ydre overarm, den øvre del af brystet, den øvre del af ryggen eller på siden af brystet (midtaksillærlinjen, 5. intercostale rum). Absorptionen varierer i en vis udstrækning afhængigt af administrationsstedet, og eksponeringen er højst cirka 26 % højere ved administration på den øvre del af ryggen sammenlignet med administration på siden af brystet.

I et studie af raske forsøgsdeltagere, der gentagne gange fik sat buprenorphin-depotplastre på det samme sted, blev der set en næsten fordoblet eksponering med en 14-dages hvileperiode. Det anbefales derfor at skifte administrationssted og at undgå at sætte et nyt depotplaster på det samme hudområde i 3-4 uger.

I et studie af raske forsøgsdeltagere forårsagede brug af en varmepude direkte på depotplastret en forbigående stigning på 26-55 % i blodkoncentrationen af buprenorphin. Koncentrationerne vendte tilbage til normale niveauer i løbet af 5 timer efter fjernelse af varmekilden. Det frarådes derfor at bruge direkte varmekilder, såsom varmedunke, varmepuder eller varmetæpper, direkte på depotplastret. Brug af en varmepude på buprenorphin-stedet umiddelbart efter fjernelse af depotplastret påvirkede ikke absorptionen fra huddepotet.

Fordeling

Buprenorphin har en plasmaproteinbinding på cirka 96 %.

Studier af intravenøst buprenorphin har vist et stort fordelingsvolumen, hvilket tyder på omfattende fordeling af buprenorphin. I et studie af intravenøst buprenorphin hos raske forsøgsdeltagere var fordelingsvolumen ved steady state 430 l, hvilket afspejler det aktive stofs store fordelingsvolumen og lipofilicitet.

Efter intravenøs administration udskilles buprenorphin og dets metabolitter i galden og fordeles i løbet af adskillige minutter i cerebrospinalvæsken. Buprenorphinkoncentrationerne i cerebrospinalvæsken er tilsyneladende cirka 15 % til 25 % af de aktuelle plasmakoncentrationer.

Biotransformation og elimination

Buprenorphins metabolisme i huden efter administration af buprenorphin er ubetydelig. Efter transdermal administration elimineres buprenorphin via hepatisk metabolisme med efterfølgende udskillelse af opløselige metabolitter via galden og nyrerne. Den hepatiske metabolisme via CYP3A4- og UGT1A1/1A3-enzymer resulterer i to primære metabolitter, hhv. norbuprenorphin og buprenorphin-3-O-glucuronid. Norbuprenorphin glukuronideres inden elimination. Buprenorphin elimineres også via fæces. I et studie af postoperative patienter var buprenorphins totale elimination cirka 55 l/time.

Norbuprenorphin er den eneste kendte aktive metabolit af buprenorphin.

Buprenorphins indvirkning på farmakokinetikken af andre aktive stoffer

Baseret på in vitro-studier af humane mikrosomer og hepatocytter har buprenorphin ikke potentiale til at hæmme den metabolisme, der er katalyseret af CYP450-enzymerne CYP1A2, CYP2A6 og CYP3A4 ved de koncentrationer, der opnås ved brug af buprenorphin 20 mikrogram/time depotplastre. Virkningen på den metabolisme, der er katalyseret af CYP2C8, CYP2C9 og CYP2C19, er ikke blevet undersøgt.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Systemisk toksicitet og hudtoksicitet

I studier af toksiciteten efter enkelte og gentagne doser hos rotter, kaniner, marsvin, hunde og minigrise forårsagede buprenorphin minimale eller ingen systemiske bivirkninger, hvorimod der blev set hudirritation hos alle de undersøgte arter. De tilgængelige toksikologiske data viste ingen tegn på sensibiliseringspotentiale af additiverne i depotplastrene.

Reproduktions- og udviklingstoksicitet

Der er ikke set nogen indvirkning på fertiliteten eller den generelle reproduktionsevne hos rotter, der fik buprenorphin. I studier af den embryoføtale udviklingstoksicitet hos rotter og kaniner ved brug af buprenorphin blev der ikke set nogen embryoføtal toksicitet. I et studie af den præ- og postnatale udviklingstoksicitet med buprenorphin hos rotter blev der set mortalitet blandt ungerne, lavere vægt hos ungerne og samtidigt nedsat fødeindtag hos moderen samt kliniske tegn.

Genotoksicitet

En række standardundersøgelser af genotoksiciteten viste, at buprenorphin ikke er genotoksisk.

Karcinogenicitet

I langvarige studier af rotter og mus var der ingen evidens for karcinogent potentiale af relevans for mennesker.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Klæbende matrix (med buprenorphin)

Povidon K90

Levulinsyre

Oleyloleat

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

Klæbende matrix (uden buprenorphin)

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

Adskillende folie (mellem de klæbende matricer med og uden buprenorphin)

PET-folie

Bagsidefolie

Polyester

Slipforing

Silikoniseret PET-folie

Blå trykfarve

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

5 mikrogram/time og 10 mikrogram/time

18 måneder.

20 mikrogram/time

36 måneder.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

5 mikrogram/time og 10 mikrogram/time

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

20 mikrogram/time

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Hver børnesikret brev er fremstillet af et kompositmateriale bestående af papir/PET/PE/Aluminium/Poly(acrylsyre-co-ethylen) (= Surlyn).

Et brev indeholder et depotplaster.

Pakningsstørrelser: 2, 4, 5, 8 og 12 individuelt forseglede depotplastre.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ved skift af plaster skal det brugte plaster fjernes og foldes sammen med klæbesiden indad, og plastret bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Glenmark Arzneimittel GmbH

Industriestr. 31

82194 Gröbenzell,

Tyskland

**Repræsentant**

Glenmark Pharmaceuticals Nordic AB

Propellergatan 2

211 15 Malmö

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

5 mikrogram/time: 55813

10 mikrogram/time: 55814

20 mikrogram/time: 55815

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

29. august 2016

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

2. maj 2022