

 20. februar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Buprenorphine "Sandoz", depotplastre**

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

26978

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Buprenorphine "Sandoz"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

5 mikrogram/time

Hvert depotplaster indeholder 5 mg buprenorphin pr. 6,25 cm2 og afgiver 5 mikrogram buprenorphin i timen.

10 mikrogram/time

Hvert depotplaster indeholder 10 mg buprenorphin pr. 12,5 cm2 og afgiver 10 mikrogram buprenorphin i timen.

15 mikrogram/time

Hvert depotplaster indeholder 15 mg buprenorphin pr. 18,75 cm2 og afgiver 15 mikrogram buprenorphin i timen.

20 mikrogram/time

Hvert depotplaster indeholder 20 mg buprenorphin pr. 25 cm2 og afgiver 20 mikrogram buprenorphin i timen.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Depotplastre

Produktet består af et depotplaster indeholdende lægemiddel og et større, beige dækplaster uden aktivt stof. Depotplastret er rektangulært med afrundede hjørner. Depotplastret er mærket med følgende tryk:

Buprenorphinum 5 µg/h

Buprenorphinum 10 µg/h

Buprenorphinum 15 µg/h

Buprenorphinum 20 µg/h

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Behandling af non-maligne, moderate smerter, når det er nødvendigt med et opioid for at opnå tilstrækkelig analgesi.

Buprenorphine "Sandoz" er ikke velegnet til behandling af akutte smerter.

Buprenorphine "Sandoz" er indiceret til voksne.

**4.2 Dosering og administration**

**Dosering**

Buprenorphine "Sandoz" bør administreres hver 7. dag.

Patienter over 18 år

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

Buprenorphine "Sandoz" bør ikke bruges i højere doser end den anbefalede.

*Titrering*

Under opstart af behandling med Buprenorphine "Sandoz" kan der være behov for supplerende behandling med korttidsvirkende analgetika (se pkt. 4.5) efter behov, indtil den analgetiske virkning af Buprenorphine "Sandoz" er opnået.

Dosis af Buprenorphine "Sandoz" kan ved behov optitreres 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 en maksimal totaldosis på 40 mikrog/time buprenorphin. Patienterne bør monitoreres omhyggeligt og regelmæssigt for at vurdere den optimale dosis og behandlingsvarighed.

*Skift fra opioider*

Buprenorphin-depotplastre kan anvendes som et alternativ til behandling med andre opioider. Sådanne patienter bør starte med den laveste dosis, der findes (Buprenorphine "Sandoz" 5 mikrogram/time depotplaster) og fortsætte med at tage korttidsvirkende supplerende analgetika (se pkt. 4.5) efter behov i løbet af titreringen.

*Administrationsvarighed*

Buprenorphine "Sandoz" bør under ingen omstændigheder administreres i længere tid end absolut nødvendigt. Hvis sygdommens karakter og sværhedsgrad kræver langvarig smertebehandling med Buprenorphine "Sandoz", 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 "Sandoz" skal efterfølges af andre opioider. Som tommelfingerregel bør der ikke administreres opioider i 24 timer efter fjernelse af depotplastret. For nuværende foreligger der kun begrænsede oplysninger om startdosen af andre opioider, der administreres efter seponering af depotplastret (se pkt. 4.5).

Særlige populationer

*Ældre patienter*

Det er ikke nødvendigt at justere dosen af Buprenorphine "Sandoz" hos ældre patienter.

*Nedsat nyrefunktion*

Det er ikke nødvendigt med specielle dosisjusteringer af Buprenorphine "Sandoz" 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 "Sandoz".

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

Da CYP3A4-hæmmere kan øge buprenorphinkoncentrationen (se pkt. 4.5), skal dosis af buprenorphin-depotplastre titreres forsigtigt hos patienter, der allerede er i behandling med CYP3A4-hæmmere. En reduceret dosis kan være tilstrækkelig hos disse patienter.

*Pædiatrisk population*

Buprenorphin-depotplastres sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Transdermal anvendelse.

*Behandlingsmål og seponering*

Før behandling med Buprenorpine ”Sandoz” 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 Buprenorpine ”Sandoz”, 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).

*Behandlingsvarighed*

Buprenorphine ”Sandoz” bør ikke bruges længere end nødvendigt.

Depotplaster til anvendelse på huden i 7 dage. Plastret må ikke deles eller klippes i mindre stykker.

*Påsætning af depotplastret*

Buprenorphine "Sandoz" 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 "Sandoz" depotplastre skal placeres på et område med lidt eller ingen behåring. Hvis sådanne steder ikke findes, skal håret klippes af, 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. Depotplastret 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, at depotplastret sidder på i 7 dage.

Badning og svømning bør ikke påvirke depotplastret. Hvis et depotplaster falder af, skal der sættes et nyt på, som bæres i 7 dage.

Der bør ikke anvendes et nyt depotplaster på det samme hudområde i de efterfølgende 3-4 uger (se pkt. 5.2).

Patienter, som anvender plastret, bør informeres om, at applikationsstedet ikke må udsættes for ekstern varme (se pkt. 4.4).

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* 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-depotplastre bør anvendes med særlig forsigtighed hos patienter med akut alkoholforgiftning, hovedtraume, shock, nedsat bevidsthedsniveau af uvisse årsager, intrakranielle læsioner eller øget intrakranielt tryk og hos patienter med alvorligt nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

Buprenorphin kan sænke krampetærsklen hos patienter med kramper 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 (se pkt. 4.5).

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

Samtidig brug af Buprenorphine "Sandoz" 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 "Sandoz" 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 "Sandoz" 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.

Tolerance og opioidmisbrug (misbrug og afhængighed)

Tolerance, fysisk og psykisk afhængighed, og opioidmisbrug kan udvikles ved gentagen administration af opioider som Buprenorphine ”Sandoz”. Gentagen brug af Buprenorphine ”Sandoz” kan føre til opioidmisbrug. En højere dosis og længere varighed af opioidbehandling kan øge risikoen for at udvikle opioidmisbrug. Misbrug eller forsætlig misbrug af Buprenorphine ”Sandoz” 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 Buprenorphine ”Sandoz” 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 opioidmisbrugbør konsultation med en afhængighedsspecialist overvejes.

Abstinenssymptomer

Kronisk brug af buprenorphin kan 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.

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-depotplastre er ikke anbefalet 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.

Buprenorphin-depotplastre bør ikke anvendes i højere doser end anbefalet.

Patienter med feber/ekstern varmepåvirkning

Patienterne skal advares om, at de bør undgå at udsætte applikationsstedet for eksterne varmekilder, såsom varmepuder, varmetæpper, varmelamper, sauna, varme karbade og opvarmede vandsenge mm., når de har depotplastret på, da det kan føre til øget absorption af buprenorphin. Ved behandling af febrile patienter skal det tages i betragtning, at feber også kan øge absorptionen og dermed føre til øgede plasmakoncentrationer af buprenorphin, hvilket øger risikoen for opioide reaktioner.

Atleter skal være opmærksomme på, at dette lægemiddel kan medføre et positivt resultat i forbindelse med dopingkontrol. Det kan være sundhedsskadeligt at anvende Buprenorphine "Sandoz" som dopingmiddel.

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

Buprenorphin-depotplastre 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-depotplastre sammen med ketoconazol i forhold til brug af buprenorphin-depotplastre alene.

Der er ikke foretaget undersøgelser af interaktioner mellem buprenorphin og CYP3A4-enzyminduktorer. Samtidig administration af buprenorphin-depotplastre 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-depotplastre bør anvendes med forsigtighed sammen med:

* Beroligende lægemidler såsom benzodiazepiner eller beslægtede lægemidler:

Samtidig brug af opioider med beroligende lægemidler såsom 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).

* 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. Samtidig brug af buprenorphin med gabapentinoider (gabapentin og pregabalin) kan resultere i respirationsdepression, hypotension, dyb sedation, koma eller død (se afsnit 4.4).
* 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).
* 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.

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

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er ingen eller begrænsede data fra anvendelse af buprenorphin-depotplastre til gravide kvinder. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko hos mennesker kendes ikke. Mod slutningen af graviditeten kan høje doser af buprenorphin fremkalde respirationsdepression hos det nyfødte spædbarn, selv efter en kort administrationsperiode. Langtidsbehandling med buprenorphin under graviditeten kan resultere i opioide abstinenssymptomer hos det nyfødte spædbarn.

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

Amning

Buprenorphin udskilles i human mælk. Studier af rotter har vist, at buprenorphin kan hæmme mælkeproduktionen. De tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist, at buprenorphin udskilles i mælk (se pkt. 5.3). Derfor bør det undgås at bruge Buprenorphine "Sandoz" under 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).

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

Mærkning.

Buprenorphin-depotplastre påvirker i væsentlig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Selv ved brug i henhold til anvisningerne kan buprenorphin-depotplastre 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 påvirket og oplever bivirkninger (f.eks. svimmelhed, døsighed, sløret syn) i starten af behandlingen eller ved titrering til en højere dosis, bør ikke føre motorkøretøj og betjene maskiner. Dette gælder også i mindst 24 timer efter fjernelse af depotplastret.

**4.8 Bivirkninger**

De alvorlige bivirkninger, der kan være forbundet med behandlingen med buprenorphin-depotplastre 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:

Meget almindelig (≥ 1/10)

Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)

Ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100)

Sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000)

Meget sjælden (< 1/10.000)

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

| **Systemorganklasse** | **Meget almindelig** | **Alminde-lig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** | **Meget sjælden** | **Ikke kendt** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Immun-systemet** |  |  | Overfølsom-hed | Anafylak-tisk reaktion |  | Anafylaktoid reaktion |
| **Metabolisme og ernæring** |  | Anoreksi |  | Dehydrering  |  |  |
| **Psykiske forstyrrelser** |  | Konfusion depression, insomni, nervøsitet, angst | Affektlabilitet, søvn-forstyrrelser, rastløshed, agitation, euforisk sindstilstand, hallu-cinationer, nedsat libido, mareridt, aggression | Psykotisk sygdom | Afhængighed, humør-svingninger | Depersonali­sation |
| **Nervesyste-met** | Hovedpine, svimmelhed, døsighed | Tremor | Sedation, dysgeusi, dysartri, hypæstesi, nedsat hukommelse, migræne, synkope, abnorm koordi-nation, opmærk-somheds-forstyrrelser, paræstesi | Balance-forstyrrelser, tale-forstyrrelser | Ufrivillige muskel-sammen-trækning-er | Kramper |
| **Øjne** |  |  | Tørre øjne, sløret syn | Syns-forstyrrelser, øjenlågs-ødem, miosis |  |  |
| **Øre og labyrint** |  |  | Tinnitus, vertigo |  | Ørepine |  |
| **Hjerte** |  |  | Palpitationer, takykardi | Angina pectoris |  |  |
| **Vaskulære sygdomme** |  |  | Hypotension, kredsløbs-kollaps, hypertension, blussen | Vasodilatation, ortostatisk hypotension |  |  |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |  | Dyspnø | Hoste, hiven efter vejret, hikke | Respirations-depression, respirations-svigt, forværret astma, hyperventilation, rhinitis |  |  |
| **Mave-tarm-kanalen** | Forstoppelse, kvalme, opkastning | Mavesmerter, diarré, dyspepsi, mundtør-hed | Flatulens | Dysfagi, ileus |  | Diverticulitis |
| **Lever og galdeveje** |  |  |  |  |  | Galdestens-kolik |
| **Hud og subkutane væv** | Pruritus, erytem | Udslæt, svedten-dens, eksantem | Tør hud, urticaria, kontakt-dermatitis | Ødemer i ansigtet | Pustler, blærer | Kontakt-dermatitis, misfarvning af huden på applikations-stedet |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |  | Muskel­svaghed | Myalgi, muskel-sammen-trækninger |  |  |  |
| **Nyrer og urinveje** |  |  | Urininkontinens, urinretention, forsinket vandladning |  |  |  |
| **Det reproduktive system og mammae** |  |  |  | Erektil dysfunktion, seksuel dysfunktion |  |  |
| **Almene symptomer og reaktioner på administra-tionsstedet** | Reaktioner på applikations­stedet, herunder erytem, ødem, pruritus, udslæt | Træthed, asteni, perifere ødemer | Træthed, pyreksi, stivhed, ødem, abstinens-syndrom, dermatitis på applikations­stedet\*, brystsmerter | Influenza-lignende sygdom |  | Neonatale abstinens-symptomer |
| **Undersøgel-ser** |  |  | Øget alanin-amino-transferase, vægttab |  |  |  |
| **Traumer, forgiftninger og behandlings-komplika­tioner** |  |  | Hændelig tilskadekomst, fald |  |  |  |

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

Afhængighed

Gentagen brug af buprenorphin 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).

Buprenorphine ”Sandoz” indebærer en lille risiko for fysisk afhængighed. Abstinenssymptomer efter seponering af buprenorphin-depotplastre 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-depotplastre 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. Der skal etableres og opretholdes frie luftveje, understøttet eller kontrolleret respiration efter behov og opretholdelse af 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 end andre my-opioidagonister til at modvirke effekten af buprenorphin. Behandling med kontinuerlig intravenøs naloxon bør påbegyndes med de sædvanlige doser, men højere doser kan være nødvendige.

**4.10 Udlevering**

A§4 (kopieringspligtigt)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

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

Virkningsmekanisme

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

Klinisk virkning og sikkerhed

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 moderat og svær osteoartrose og rygsmerter. Der blev påvist klinisk signifikante fald i smertescoren med Buprenorphine "Sandoz" (cirka 3 point på BS-11-skalaen) og signifikant større smertekontrol end med placebo.

Der er også udført et langvarigt forlængelsesstudie med åben behandling (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**

Hvert depotplaster afgiver en konstant mængde buprenorphin i op til syv døgn, og steady-state opnås i løbet af den første applikationsperiode. Efter fjernelse af Buprenorphine "Sandoz" falder buprenorphinkoncentrationen med cirka 50 % på 12 timer (interval 10-24 timer).

Absorption

Efter administration af Buprenorphine "Sandoz" diffunderer buprenorphin fra depotplastret og igennem huden. I kliniske farmakologistudier var den gennemsnitlige tid til detekterbare buprenorphinkoncentrationer (25 picogram/ml) ved brug af Buprenorphine "Sandoz" 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.

*Applikationssted*

Et studie af raske forsøgsdeltagere viste, at den farmakokinetiske profil af buprenorphin afgivet fra buprenorphin-depotplastre 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 applikationsstedet, 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 applikationssted 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 (se pkt. 4.4). Brug af en varmepude på applikationsstedet af buprenorphin-plastret umiddelbart efter fjernelse af depotplastret påvirkede ikke absorptionen fra huddepotet.

Fordeling

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.

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 fordelingsvoluminet 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-depotplastre 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 Buprenorphine "Sandoz" 20 mikrogram/time depotplastre. Virkningen på den metabolisme, der er katalyseret af CYP2C8, CYP2C9 og CYP2C19, er ikke blevet undersøgt.

**5.3** **Non-kliniske sikkerhedsdata**

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.

Systemisk toksicitet og hudtoksicitet

I studier af toksiciteten efter enkelte og gentagne doser hos rotter, kaniner, marsvin, hunde og minigrise forårsagede buprenorphin-depotplastre 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.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Dæklag (skal fjernes inden påsætning af plastret)

Silikoniseret PET-folie

Klæbende matrix (med buprenorphin)

Levulinsyre

Oleyloleat

Povidon K90

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

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

PET-folie

Klæbende matrix (uden buprenorphin)

Akrylatlim

Bagside (med print)

Polyuretan folie

Trykfarve

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 2 år

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Hvert depotplaster er individuelt indpakket i et børnesikret brev fremstillet af PET/Alu/PE, i æske.

Pakningsstørrelser: 1, 2, 3, 4, 5, 8, 10, 12 og 20 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Brugte depotplastre skal foldes sammen med klæbesiden indad.

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

5 mikrogram/time: 53630

10 mikrogram/time: 53631

15 mikrogram/time: 53632

20 mikrogram/time: 53633

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

28. januar 2016

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

20. februar 2025