

 18. december 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

 **for**

**Buprenorphine "Stada", depotplastre**

**35 mikrogram/time, 52,5 mikrogram/time og 70 mikrogram/time**

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

29454

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Buprenorphine "Stada"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

35 mikrogram/time

Et depotplaster indeholder 20 mg buprenorphin.
Område indeholdende det aktive stof: 25 cm²
Nominel frigivelseshastighed: 35 mikrogram buprenorphin pr. time (over en periode på 96 timer).

52,5 mikrogram/time

Et depotplaster indeholder 30 mg buprenorphin.
Område indeholdende det aktive stof: 37,5 cm²
Nominel frigivelseshastighed: 52,5 mikrogram buprenorphin pr. time (over en periode på 96 timer).

70 mikrogram/time

Et depotplaster indeholder 40 mg buprenorphin.
Område indeholdende det aktive stof: 50 cm²
Nominel frigivelseshastighed: 70 mikrogram buprenorphin pr. time (over en periode på 96 timer).

 Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Depotplastre

35 mikrogram/time

 Rektangulært, hudfarvet depotplaster med afrundede hjørner mærket

"Buprenorphin" og "35 mikrogram/time" med blåt.

52,5 mikrogram/time

Rektangulært, hudfarvet depotplaster med afrundede hjørner mærket

"Buprenorphin" og "52,5 mikrogram/time" med blåt.

70 mikrogram/time

Rektangulært, hudfarvet depotplaster med afrundede hjørner mærket

"Buprenorphin" og "70 mikrogram/time med" blåt.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Moderat til svær cancersmerte og svær smerte, som ikke reagerer på analgetika af ikke-opioid klasse.

 Buprenorphine "Stada" er ikke egnet til behandling af akut smerte.

**4.2 Dosering og administration**

**Dosering**

Patienter over 18 år

Doseringen af Buprenorphine "Stada" skal tilpasses den enkelte patients tilstand (smerteintensitet, lidelse, individuel reaktion). Der bør gives den lavest mulige dosering, som giver adækvat smertefrihed. Der findes tre depotplasterstyrker, som giver en sådan tilpasningsbehandling: Buprenorphine "Stada" 35 mikrogram/t, Buprenorphine "Stada" 52,5 mikrogram/t og Buprenorphine "Stada" 70 mikrogram/t.

Valg af initialdosis

Patienter, som ikke tidligere har modtaget analgetika, bør starte med den laveste depotplasterstyrke (Buprenorphine "Stada" 35 mikrogram/t). Patienter, som tidligere har fået et WHO trin-I analgetikum (ikke-opioid) eller et trin-II analgetikum (et svagt opioid) bør også starte med Buprenorphine "Stada" 35 mikrogram/t. Ifølge anbefalingerne fra WHO kan indgivelse af et ikke-opioid analgetikum fortsættes, afhængig af patientens generelle medicinske tilstand.

Når der skiftes fra et trin-III analgetikum (stærkt opioid) til Buprenorphine "Stada" og der vælges initial depotplasterstyrke, skal arten af den tidligere medicinske behandling, indgivelse og den gennemsnitlige daglige dosis tages i betragtning for at undgå, at smerten vender tilbage. Generelt tilrådes det at titrere dosis individuelt, idet der startes med den laveste depotplasterstyrke (Buprenorphine "Stada" 35 mikrogram/t). Klinisk erfaring har vist, at patienter, som tidligere blev behandlet med højere daglige doseringer af et stærkt opioid (i en målestok på ca. 120 mg peroral morfin), kan starte behandlingen med den næste højere depotplasterstyrke (se også pkt. 5.1).

Tilstrækkelige supplerende analgetika med øjeblikkelig frigivelse bør være til rådighed under dosistitreringen for at tage højde for individuel dosistilpasning over en tilstrækkelig tidsperiode.

Den nødvendige styrke af Buprenorphine "Stada" skal tilpasses behovene for den individuelle patient og depotplasterstyrken skal kontrolleres med regelmæssige mellemrum.

Efter påsætning af det første Buprenorphine "Stada" depotplaster stiger serumkoncentrationerne af buprenorphin langsomt både hos patienter, som tidligere er blevet behandlet med analgetika, og hos patienter, som ikke tidligere er blevet behandlet med analgetika. Derfor er det i starten usandsynligt, at der sker en hurtig indtræden af virkning. Den første evaluering af den analgetiske virkning bør derfor først foretages efter 24 timer.

Den tidligere analgetiske medicin (bortset fra transdermale opioider) bør gives i samme dosis i løbet af de første 12 timer efter skift til Buprenorphine "Stada", og der skal være passende redningsmedicin tilgængelig i de efterfølgende 12 timer.

Dosistitrering og vedligeholdelsesbehandling

Buprenorphine "Stada" bør skiftes senest efter 96 timer (4 dage). Af bekvemmelighedshensyn kan depotplastret skiftes to gange om ugen med regelmæssige mellemrum, f.eks. altid mandag morgen og torsdag aften. Dosis bør titreres individuelt, indtil den analgetiske effekt er nået. Hvis analgesi er utilstrækkelig ved slutningen af den initiale anvendelsesperiode, kan dosis øges enten ved at påsætte mere end et depotplaster med samme styrke eller ved at skifte til den næste depotplasterstyrke. Der bør ikke påsættes mere end to depotplastre på samme tid uanset plasterstyrken.

Inden påsætning af den næste Buprenorphine "Stada" styrke skal den samlede mængde af opioider indgivet i tillæg til det tidligere depotplaster tages i betragtning, dvs. den samlede nødvendige mængde opioider, og dosis justeres i henhold hertil. Patienter, som har behov for supplerende analgetikum (f.eks. for gennembrudssmerte) i løbet af vedlige­holdelsesbehandlingen, må tage én til to 0,2 mg buprenorphin sublinguale tabletter hver 24. time i tillæg til depotplastret. Hvis det regulære tillæg på 0,4 – 0,6 mg sublingual buprenorphin er nødvendigt, bør den næste styrke bruges.

Behandlingsvarighed

Buprenorphine "Stada" bør under ingen omstændigheder indgives længere end absolut nødvendigt. Hvis det er nødvendigt med langtidssmertebehandling med Buprenorphine "Stada" i betragtning af sygdommens art og sværhedsgrad, bør der foretages omhyggelig og jævnlig overvågning (om nødvendigt med afbrydelse i behandlingen) for at fastslå om og i hvilken grad yderligere behandling er nødvendig.

Behandlingsmål og afslutning

Før behandling med Buprenorphine "Stada" 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 Buprenorphine "Stada", 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).

Efter fjernelse af Buprenorphine "Stada" falder serumkoncentrationerne af buprenorphin gradvist, og den analgetiske virkning opretholdes således i en vis mængde tid. Dette bør tages i betragtning, når behandling med Buprenorphine "Stada" skal efterfølges af andre opioider. Som hovedregel bør der ikke indgives et efterfølgende opioid inden for 24 timer efter fjernelse af Buprenorphine "Stada". For øjeblikket er der kun begrænset information tilgængelig om startdosis for andre opioider, der indgives efter ophør med Buprenorphine "Stada".

Særlige populationer

*Ældre patienter*

Der kræves ingen justering af Buprenorphine "Stada" dosis hos ældre patienter

*Patienter med nyreinsufficiens*

Eftersom buprenorphins farmakokinetik ikke ændres under forløbet med nyresvigt, er det muligt at anvende depotplastret hos patienter med nyreinsufficiens.

*Patienter med leverinsufficiens*

Buprenorphin metaboliseres i leveren. Intensiteten og varigheden af dens virkning kan påvirkes hos patienter med svækket leverfunktion. Patienter med leverinsufficiens bør derfor overvåges nøje under behandlingen med Buprenorphine "Stada".

*Pædiatrisk population*

Da Buprenorphine "Stada" ikke er blevet undersøgt hos patienter, som er under 18 år, frarådes brugen af medicinalproduktet hos patienter under denne alder.

 **Administration**

Påsætningsmetode

Plastret må ikke deles eller klippes i mindre stykker.

Buprenorphine "Stada" bør sættes på ikke-irriteret, ren hud på en flad, hårløs overflade, men ikke på nogen del af huden, hvor der er store ar. Foretrukne steder på overkroppen er: øverste del af ryggen eller under kravebenet på brystet. Evt. hår klippes af med en saks (barberes ikke af). Hvis det er nødvendigt at rense påsætningsstedet, skal dette gøres med vand. Der må ikke bruges sæbe eller andre rensemidler. Det bør undgås at bruge hudpræparater, der kan tænkes at påvirke depotplastrets klæbeevne til det valgte område for påsætning af Buprenorphine "Stada".

Huden skal være fuldstændig tør inden påsætning af depotplastret. Buprenorphine "Stada" skal påsættes straks efter fjernelse fra posen. Efter fjernelse af dækpapiret trykkes depotplastret fast på huden med håndfladen i ca. 30 sekunder. Depotplastret påvirkes ikke under badning, brusebadning eller svømning.

Buprenorphine "Stada" skal bruges kontinuerligt i op til 4 dage. Efter fjernelse af det tidligere depotplaster skal et nyt Buprenorphine "Stada" depotplaster sættes på et nyt hudområde. Der skal gå mindst en uge, inden et nyt depotplaster sættes på det samme hudområde.

**4.3 Kontraindikationer**

* Allergi over for det aktive stof eller et af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
* Opioid-afhængige patienter og narkotisk abstinensbehandling
* Tilstande hvor respirationscentret og -funktion er stærkt hæmmet eller kan blive stærkt hæmmet
* Patienter, som får MAO-hæmmere eller har taget disse inden for de sidste to uger (se pkt. 4.5)
* Patienter som lider af myasthenia gravis
* Patienter som lider af delirium tremens
* Graviditet (se pkt. 4.6)

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Buprenorphine "Stada" må kun bruges med særlig forsigtighed ved akut alkoholforgiftning, krampesygdomme, hos patienter med hovedlæsion, shock, nedsat bevidsthedsniveau af usikker oprindelse, øget intrakranielt tryk uden mulighed for ventilation.

Buprenorphin forårsager lejlighedsvist respiratorisk depression. Derfor skal der udvises forsigtighed ved behandling af patienter med svækket respiratorisk funktion eller patienter, som modtager lægemidler, der kan forårsage respiratorisk depression.

Buprenorphin har en væsentlig lavere tilbøjelighed til afhængighed end rene opioid-agonister. I undersøgelser med raske frivillige og patienter med Buprenorphine "Stada", er der ikke iagttaget abstinensreaktioner. Efter langtidsbrug af Buprenorphine "Stada" kan imidlertid ikke helt udelukkes abstinenssymptomer, der ligner dem, der opstår under opiat-abstinens (se pkt. 4.8). Disse symptomer er: uro, ængstelse, nervøsitet, søvnmangel, hyperkinesi, tremor og gastrointestinale lidelser.

Hos patienter, der misbruger opioider, kan skift til buprenorphin forhindre abstinenssymptomer. Dette har resulteret i noget misbrug af buprenorphin, og der bør udvises forsigtighed, når det ordineres til patienter, der mistænkes for at have problemer med lægemiddelmisbrug.

Buprenorphin omsættes i leveren. Intensiteten og varigheden af virkning kan ændres hos patienter med leverfunktionslidelser. Derfor bør sådanne patienter overvåges nøje under buprenorphin behandling.

Atleter skal være opmærksomme på at denne medicin kan give positiv reaktion i en doping test.

Patienter med feber/varme omgivelser

Feber og tilstedeværelse af varme omgivelser kan øge hudens permeabilitet. I sådanne situationer kan serumkoncentrationer af buprenorphin teoretisk være forhøjede under buprenorphin behandling. Derfor skal man ved behandling med buprenorphin være opmærksom på den øgede mulighed for opioid-reaktioner hos febrile patienter eller patienter med øget hudtemperatur af andre årsager.

Depotplastrene bør ikke udsættes for øget temperatur (såsom sauna, infrarød stråling)

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

Samtidig brug af Buprenorphine "Stada” og beroligende lægemidler som benzodiazepiner eller beslægtede stoffer kan medføre sedering, 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 "Stada” samtidig med beroligende lægemidler, skal den lavest effektive dosis anvendes, og behandlingsvarigheden skal være så kort som muligt.

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

*Serotoninsyndrom*

Samtidig administration af Buprenorphine "Stada" og andre serotonerge midler, f.eks. MAO-hæmmere, selektive serotoningenoptagelseshæmmere (SSRI'er), serotonin-noradrenalin-genoptagelseshæmmere (SNRI'er) eller tricykliske antidepressive stoffer kan medføre serotoninsyndrom, der er en potentielt livstruende tilstand (se pkt. 4.5).

Hvis samtidig behandling med andre serotonerge midler er klinisk indiceret, tilrådes det at overvåge patienten grundigt, især ved påbegyndelse af behandlingen og øgning af dosis.

Symptomer på serotoninsyndrom kan omfatte ændret mental status, autonom ustabilitet, neuromuskulære anomalier og/eller gastrointestinale symptomer.

Hvis der er mistanke om serotoninsyndrom, bør dosisreduktion eller behandlingsophør overvejes,

afhængigt af symptomernes sværhedsgrad.

*Søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser*

Opioider kan forårsage søvnrelaterede vejtrækningsforstyrrelser, 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.

*Tolerance og opioidmisbrug (misbrug og afhængighed)*

Tolerance, fysisk og psykisk afhængighed, og opioidmisbrug kan udvikles ved gentagen

administration af opioider som Buprenorphine ”Stada”. Gentagen brug af Buprenorphine ”Stada” 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 ”Stada” kan resultere i overdosering og/eller død. Risikoen for at udvikle opioidmisbrug øges hos patienter med en personlig eller slægtsanamnese (forældre eller søskende) af stofmisbrug (herunder alkoholmisbrug), hos nuværende tobaksbrugere eller hos patienter med en personlig anamnese med andre psykiske lidelser (f.eks. svær depression, angst og personlighedsforstyrrelser).

Før behandling med Buprenorphine ”Stada” påbegyndes og under behandlingen, bør behandlingsmål og en seponeringsplan aftales med patienten (se afsnit 4.2). Før og under behandlingen bør patienten også informeres om risikoen og tegnene på opioidmisbrug. Hvis disse tegn opstår, bør patienter rådes til at kontakte deres læge.

Patienter skal overvåges for tegn på stofsøgende adfærd (f.eks. for tidlige anmodninger om

genopfyldning). Dette inkluderer gennemgang af samtidig brug af opioider og psykoaktive

stoffer (som benzodiazepiner). For patienter med tegn og symptomer på opioidmisbrug bør

konsultation med en afhængighedsspecialist overvejes.

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

Buprenorphine ”Stada” bør anvendes med forsigtighed ved 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).

Ved indgivelse af MAO-hæmmere i de sidste 14 dage inden indgivelse af opioidet pethidin er der set livstruende interaktioner, som påvirker centralnervesystemet og den respiratoriske og kardiovaskulære funktion. De samme interaktioner mellem MAO-hæmmere og buprenorphin kan ikke udelukkes (se pkt. 4.3).

Når buprenorphin anvendes sammen med andre opioider, anæstesimidler, hypnotika, sedativa, antidepressiva, neuroleptika og generelt lægemidler, der deprimerer respirationen og centralnervesystemet, kan virkningerne på centralnervesystemet forstærkes.Dette gælder også alkohol.

Hvis indgivet sammen med hæmmere eller induktorer af CYP 3A4 kan virkningen af buprenorphin forstærkes (hæmmere) eller svækkes (induktorer).

*Sedative lægemidler som benzodiazepiner eller beslægtede lægemidler*

Samtidig brug af opioider med beroligende lægemidler som benzodiazepiner, gabapentinoider (gabapentin og pregabalin) eller beslægtede lægemidler kan resultere i dyb sedation, respirationsdepression, hypotension, koma eller død på grund af additiv CNS-depressiv effekt. Dosis og varighed af samtidig brug bør begrænses (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.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der findes ikke tilstrækkelige data vedrørende brugen af buprenorphin hos gravide kvinder. Dyrestudier har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Mod slutningen af graviditeten kan høje doser buprenorphin fremkalde respiratorisk depression hos den nyfødte selv efter en kort behandlingsperiode. Langtidsbehandling af buprenorphin i de sidste tre måneder af graviditeten kan forårsage abstinenssymptomer hos den nyfødte. Derfor er Buprenorphine "Stada" kontraindiceret under graviditet.

Amning

Buprenorphin udskilles i modermælk. Undersøgelser udført på rotter har vist, at buprenorphin kan hæmme amning.

Buprenorphine "Stada" bør ikke anvendes i ammeperioden.

Fertilitet

Buprenorphins indflydelse på fertiliteten i dyr er ikke kendt (se pkt. 5.3).

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

Mærkning

Buprenorphin påvirker evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner i væsentlig grad.

Selv når det anvendes ifølge brugsanvisningen, kan Buprenorphine "Stada" påvirke patientens reaktionsevne i en sådan grad, at vejsikkerheden og evnen til at betjene maskiner kan være svækket. Dette gælder især i begyndelsen af behandlingen, ved ændring af dosis og hvis buprenorphin tages i forbindelse med andre centralt virkende stoffer herunder alkohol, nerveberoligende midler, sedativa og hypnotika.

 Patienter som er påvirket (f.eks. føler sig svimle eller sløve eller har sløret eller dobbelt syn) bør ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner, mens de har et buprenorphin depotplaster på, heller ikke i mindst 24 timer efter depotplastret er fjernet.

 Patienter, som er stabiliseret på en specifik dosis, og som ikke har de nævnte symptomer, behøver ikke nødvendigvis at afholde sig fra at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Følgende bivirkninger er rapporteret efter anvendelse af buprenorphin i kliniske studier og fra postmarketing overvågning.

Frekvensen er angivet som

 Meget almindelig: (≥1/10 )

 Almindelig: (≥1/100, <1/10)

 Ikke almindelig: (≥1/1.000, <1/100)

 Sjælden: (≥1/10.000, <1/1.000)

 Meget sjælden: (>1/10.000)

 Ukendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

 De hyppigst rapporterede systemiske bivirkninger var kvalme og opkastning.

 De hyppigst rapporterede lokale bivirkninger var erytem og pruritus.

 ***Immunsystemet***

 Meget sjælden: Alvorlige allergiske reaktioner

 ***Metabolisme og ernæring***

 Sjælden: Appetitløshed

 ***Psykiske forstyrrelser***

 Ikke almindelig: Konfusion, søvnforstyrrelser, rastløshed

Sjælden: Hallucinogene virkninger (hallucinationer, angst, mareridt), nedsat libido

 Meget sjælden: Afhængighed, humørsvingninger

 ***Nervesystemet***

 Almindelig: Svimmelhed, hovedpine

 Ikke almindelig: Neddæmpning, døsighed

Sjælden: Nedsat koncentration, taleforstyrrelser, følelsesløshed, uligevægt, paræstesier (f.eks. prikkende eller brændende fornemmelse på huden

 Meget sjælden: Muskeltrækninger, abnorm smagssans

 ***Øjne***

 Sjælden: Synsforstyrrelser, sløret syn, ødem i øjenlågene

 Meget sjælden: Myosis

 ***Øre og labyrint***

 Meget sjælden: Ørepine

 ***Vaskulære sygdomme***

Ikke almindelig: Kredsløbsforstyrrelser (hypotension eller i sjældne tilfælde endog kredsløbskollaps)

 Sjælden: Hedestigninger

 ***Luftveje, thorax og mediastinum***

 Almindelig: Dyspnø

 Sjælden: Respirationsdepression

 Meget sjælden: Hyperventilation, hikke

 ***Mave-tarm-kanalen***

 Meget almindelig: Kvalme

 Almindelig: Opkast, forstoppelse

 Ikke almindelig: Mundtørhed

 Sjælden: Halsbrand

 Meget sjælden: Opkastningsfornemmelser

 ***Hud og subkutane væv***

 Meget almindelig: Erytem, pruritus

 Almindelig: Exanthem, sveden

 Ikke almindelig: Udslæt

 Sjælden: Nældefeber

 Meget sjælden: Filipenser, blærer

Ikke kendt: Kontaktdermatitis, misfarvning af huden på applikationsstedet

 ***Nyrer og urinveje***

 Ikke almindelig: Urinretention, vandladningsforstyrrelser

 ***Det reproduktive system og mammae***

 Sjælden: Nedsat erektion

 ***Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet***

 Almindelig: Ødem, træthed

 Ikke almindelig: Udmattelse

 Sjælden: Abstinenssymptomer\*, reaktioner på påføringsstedet

 Meget sjælden: Brystsmerter

 I enkelte tilfælde sås forsinkede reaktioner med tydelige tegn på inflammation. I sådanne tilfælde bør behandlingen med buprenorphin stoppes.

Afhængighed
Gentagen brug af Buprenorphine "Stada" 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).

 Buprenorphin har en lille risiko for afhængighed. Abstinenssymptomer er ikke sandsynlige efter ophør med buprenorphin. Dette skyldes den meget langsomme dissociation af buprenorphin fra opiat-receptorerne og det gradvise fald i buprenorphin serumkoncentrationerne (sædvanligvis over 30 timer efter at sidste depotplaster er fjernet). Dog kan abstinenssymptomer, svarende til dem der ses ved ophør med opiat behandling, ikke fuldstændigt udelukkes efter lang tids brug af buprenorphin. Disse symptomer inkluderer: uro, ængstelse, nervøsitet, søvnløshed, hyperkinesi, skælven 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**

Buprenorphin har en bred sikkerhedsmargen. På grund af den hastighedskontrollerede tilførsel af små mængder buprenorphin i blodkredsløbet er høje eller toksiske koncentrationer i blodet usandsynligt. Den maksimale serumkoncentration af buprenorphin efter påsætning af buprenorphin 70 mikrogram/t depotplaster er ca. 6 gange mindre end efter den intravenøse indgivelse af den terapeutiske dosis på 0,3 mg buprenorphin.

Symptomer

I princippet, ved overdosis af buprenorphin, kan der forventes symptomer, der svarer til symptomer fra andre centralt virkende analgetika (opioider). Disse symptomer er: respiratorisk depression, sedering, træthed, kvalme, opkastning, kardiovaskulært kollaps og udtalt miosis.

Behandling

 Almindelige nødforanstaltninger gælder. Sørg for frie luftveje (aspiration!), oprethold respiration og cirkulation afhængigt af symptomerne. Naloxon har en begrænset virkning på den respiratoriske depressive effekt af buprenorphin. Høje doser er nødvendige tilført enten som gentagen bolus eller infusion (for eksempel startende med en bolus indgift på 1-2 mg intravenøst. Når en tilstrækkelig antagonistisk effekt er nået, anbefales indgift ved infusion til at opretholde konstant plasmaniveau af naloxon). Derfor skal der etableres passende ventilation.

**4.10 Udlevering**

A§4 (kopieringspligtigt)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Opioider, Oripavinderivater, ATC-kode: N02AE01.

Buprenorphin er et stærkt opioid med agonistisk aktivitet ved mu-opioid-receptoren og antagonistisk aktivitet ved kappa-opioid-receptoren. Buprenorphin ser ud til at have morfins generelle karakteristika, men det har sin egen specifikke farmakologi og kliniske egenskaber.

Derudover har adskillige faktorer, f.eks. indikation og klinisk miljø, indgivelsesvej og variabilitet mellem individer, indvirkning på analgesia, og disse faktorer skal derfor tages i betragtning, når analgetika sammenlignes.

I den daglige kliniske praksis klassificeres forskellige opioider efter en relativ virkningsgrad, selvom det kan anses som en forenkling.

Buprenorphins relative virkningsgrad i forskellige anvendelsestyper og i forskellige kliniske miljøer er blevet beskrevet i litteraturen som følger:

* Morfin p.o.: BUP i.m. som 1 : 67 - 150 (enkelt dosis; akut smertemodel)
* Morfin p.o.: BUP s.l. som 1 : 60 - 100 (enkelt dosis, akut smertemodel; flere doser, kronisk smerte, cancersmerte)
* Morfin p.o.: BUP TTS som 1 : 75 - 115 (flere doser, kroniske smerte)

*Forkortelser*
p.o. = peroral; i.m. = intramuskulær; s.l. = sublingual; TTS = transdermal; BUP = buprenorphin

 Bivirkningerne svarer til de bivirkninger, der er hos andre stærke opioide analgetika. Buprenorphin synes at have en lavere tilbøjelighed til afhængighed end morfin.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Generelle egenskaber hos det aktive stof

Buprenorphin har en plasmaproteinbinding på ca. 96 %.

Buprenorphin omsættes i leveren til *N*-dealkylbuprenorphin (norbupren­orphin) og til glucuronid konjugerede metabolitter. 2/3 af det aktive stof elimineres uændret i fæces og 1/3 elimineres som konjugater af uændret eller dealkyleret buprenorphin via urinsystemet. Der er tegn på enterohepatisk recirkulation.

Undersøgelser hos ikke-gravide og gravide rotter har vist, at buprenorphin passerer blod-hjerne- og placentabarrieren. Koncentrationer i hjernen (som kun indeholdt uændret buprenorphin) efter parenteral indgivelse var 2-3 gange højere end efter oral indgivelse. Efter intramuskulær eller oral indgivelse ophobes buprenorphin åbenbart i den føtale gastrointestinale lumen – antageligt på grund af udskillelse af galde, da enterohepatisk kredsløb ikke er fuldt udviklet.

**Egenskaber hos buprenorphin hos raske frivillige**

Efter påsætning af buprenorphin absorberes buprenorphin gennem huden. Den stadige tilførsel af buprenorphin ind i det systemiske kredsløb sker ved kontrolleret frigivelse fra det klæbende polymer-baserede matrixsystem.

Efter initial påsætning af buprenorphin stiger plasmakoncentrationerne af buprenorphin gradvist, og efter 12-24 t når plasmakoncentrationerne den minimale effektive koncentration på 100 pg/ml. Fra studier med buprenorphin 35 mikrogram/t depotplaster i raske forsøgspersoner blev der fundet en middel Cmax på 200 til 300 pg/ml og en middel tmax på 60-80 timer. I et studie med forsøgspersoner blev buprenorphin 35 mikrogram/t og buprenorphin 70 mikrogram/t givet i et cross-over design. Dette studie viste dosisproportionalitet for de forskellige styrker.

 Efter fjernelse af buprenorphin falder serumkoncentrationen af buprenorphin jævnt og udskilles ved en halveringstid på ca. 30 timer (område 22-36). På grund af den kontinuerlige absorption af buprenorphin fra depotet i huden er udskillelse langsommere end efter intravenøs indgivelse.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Toksikologiske standardundersøgelser har ikke vist tegn på nogen særlige potentielle risici for mennesker. I tests med gentagne doser buprenorphin hos rotter blev øgningen i kropsvægt reduceret.

Undersøgelser om fertilitet og generel reproduktionsevne hos rotter viste ingen skadelige virkninger. Undersøgelser hos rotter og kaniner afslørede tegn på føto-toksicitet og øget postimplantationstab.

Undersøgelser hos rotter viste formindsket intra-uterin vækst, forsinkelser i udviklingen af visse neurologiske funktioner og høj peri/post-natal mortalitet hos nyfødte efter behandling af moderdyrene under drægtighed eller diegivning. Der er tegn på, at den komplicerede fødsel og nedsatte diegivning bidrog til disse virkninger. Der var ingen tegn på embryotoksicitet herunder teratogenicitet hos rotter eller kaniner.

*In vitro* og *in vivo* undersøgelser af buprenorphins mutagene potentiale angav ikke nogen klinisk relevante virkninger.

I langtidsundersøgelser hos rotter og mus var der ikke noget tegn på noget karcinogent potentiale, som er relevant for mennesker.

 Tilgængelige toksikologiske data angav ikke noget sensibiliserende potentiale af tilsætningsstofferne i de transdermale plastre.

**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), krydsbundet.

Klæbende matrix (uden buprenorphin)

Poly[(2-ethylhexyl)acrylsyre-co-glycidylmethacrylate-co-(2-hydroxyethyl)acrylate-covinylacetate] (68:015:5:27)

Adskillende folie mellem de klæbende matricer med og uden buprenorphin

Polyethyleneterephthalat-folie

Bagbeklædningslag

Polyester

Slipforing (på forsiden af den klæbende matrixmed buprenorphin)

Polyethylenterephthalat-folie silikoniseret.

Blå trykfarve.

**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**

Hver børnesikret pose er fremstillet af et sammensat lag indeholdende papir/PET/PE/aluminium/Surlyn.

En pose indeholder et depotplaster.

Pakningsstørrelser3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 18, 20 og 24 enkeltpakkede, forseglede depotplastre.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Brugte depotplastre bør foldes i halve, med den klæbende side indad, og lægges i den originale pose og kasseres på en sikker måde, eller - hvis muligt - returneres til apoteket.

Ikke anvendt lægemiddel eller affaldsmateriale skal destrueres i overensstemmelse med lokale krav eller returneres til apoteket.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Stada Arzneimittel AG

 Stadastrasse 2-18

 61118 Bad Vilbel

 Tyskland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

35 mikrogram/time: 54760

52,5 mikrogram/time: 54761

70 mikrogram/time: 54762

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

3. maj 2016

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

18. december 2024