

25. februar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Buprenorphine "Stada", depotplastre**

**5 mikrogram/time, 10 mikrogram/time og 20 mikrogram/time**

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

29454

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Buprenorphine "Stada"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

5 mikrogram/time  
Hvert depotplaster indeholder 5 mg buphrenorphin med et aktivt overfladeareal på 6,25 cm2 afgiver 5 mikrogram/time over en periode på 7 dage.

10 mikrogram/time  
Hvert depotplaster indeholder 10 mg buphrenorphin med et aktivt overfladearel på 12,5 cm2 afgiver 10 mikrogram/time over en periode på 7 dage.

20 mikrogram/time  
Hvert depotplaster indeholder 20 mg buphrenorphin med et aktivt overfladeareal på 25 cm2 afgiver 20 mikrogram/time over en peride 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 mikrogram/time" i blå farve.

10 mikrogram/time

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

20 mikrogram/time

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

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

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

**4.2 Dosering og administraton**

Dosering

*Patienter i alderen 18 år og derover*

Som startdosis bør der anvendes den laveste styrke af Buprenorphine "Stada" (Buprenorphine "Stada" 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 "Stada" kan det være nødvendigt med korttidsvirkende supplerende analgetika (se pkt. 4.5) efter behov, indtil den analgetiske virkning af Buprenorphine "Stada" er opnået.

Dosis af Buprenorphine "Stada" 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 "Stada" bør administreres hver 7. dag.

*Administrationsvarighed*

Buprenorphine "Stada" bør under ingen omstændigheder administreres i længere tid end absolut nødvendigt. Hvis sygdommens karakter og sværhedsgrad kræver langvarig smertebehandling med Buprenorphine "Stada", 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.

*Behandlingsmål og seponering*

Før behandling med Buprenorphine "Stada" påbegyndes, bør en behandlingsstrategi, herunder behandlingsvarighed og behandlingsmål, samt en plan for til at 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 smertekontrol, bør muligheden for hyperalgesi, tolerance og progression af den underliggende sygdom overvejes (se pkt. 4.4)

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 "Stada" 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 "Stada" kan anvendes som et alternativ til behandling med andre opioider. Sådanne patienter bør starte med den lavest tilgængelige dosis (Buprenorphine "Stada" 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 "Stada" hos ældre patienter.

*Nedsat nyrefunktion*

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

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

*Pædiatrisk population*

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

Administration

Buprenorphine "Stada" er til transdermal anvendelse.

Plastret må ikke deles eller klippes i stykker.

Plasteret må ikke anvendes, hvis forseglingen er brudt.

*Påsætning af depotplaster*

Buprenorphine "Stada" 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 "Stada" 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 "Stada" 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.

**4.3 Kontraindikationer**

* 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, chok, 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.

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).

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 "Stada"-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.

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.

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

*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 spabade og opvarmede vandsenge mm., 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 opioiode reaktioner.

*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 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.

*Tolerance og Opioidmisbrug(misbrug og afhængighed)*

Tolerance, fysisk og psykisk afhængighed, og opioidmisbrug kan udvikles ved gentagen administration af opioider som f.eks. 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 (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 pkt. 4.2). Før og under behandlingen bør patienten også informeres om risikoen og tegnene på opioidmisbrug. Hvis disse tegn opstår, bør patienten rådes til at kontakte deres læge. Patienter bør overvåges for tegn på lægemiddelsøgende adfærd (f.eks. beder om ny recept for tidligt). 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**

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:

Serotonerge lægemidler, f.eks. MAO-hæmmere, selektive serotoningenoptagelses-hæmmere (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).

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.

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 og antikolinergika eller lægemidler 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 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).

**4.6 Fertilitet, 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. Langvarig administration af buprenorphin i de sidste tre måneder af graviditeten kan forårsage et abstinenssyndrom hos det nyfødte spædbarn.

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 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og 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,  mareridt,  nedsat libido,  agression | 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 | Kramper |
| **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 | Ansigtsødem | Pustler,  vesikler | Kontaktderma­titis, misfarvning af huden på applikations­stedet |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |  | Muskel-svaghed | Myalgi,  Muskelkram-per |  |  |  |
| **Nyrer og urinveje** |  |  | Urinreten-tion,  Miktionsfor-styrrelser |  |  |  |
| **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 abstinenssymp-tomer |
| **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.

Lægemiddelafhængighed

Gentagen brug af Buprenorphine "Stada" kan føre til lægemiddelafhængighed, selv ved terapeutiske doser. Risikoen for lægemiddelafhængighed kan variere afhængigt af patientens individuelle risikofaktorer, dosis og varighed af opioidbehandlingen (se pkt. 4.4).

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. 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 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**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

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

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 Non-kliniske 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 (indeholdende 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)

Adskillelsesfolie mellem klæbende matricer med og uden buprenorphin

Polyethylenterephthalatfilm

Bagside

Polyester

Dæklag

Polyethylenterephthalatfilm (silikonebehandlet)

Blå trykfarve.

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

5 mikrogram/time

18 måneder

10 mikrogram/time

21 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 Emballagetype og pakningsstørrelser**

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

Et brev indeholder ét depotplaster.

*Pakningsstørrelser*

1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 18, 20 og 24 individuelt forseglede depotplastre.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ved skift af plaster skal det brugte plaster fjernes.

Det klæbende lag skal foldes indad mod sig selv, og plastret bortskaffes sikkert.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Stada Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
D-61118 Bad Vilbel  
Tyskland

**Repræsentant**

STADA Nordic ApS

Marielundvej 46 A

2730 Herlev

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

5 mikrogram/time: 55787

10 mikrogram/time: 55788

20 mikrogram/time: 55789

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

3. maj 2016 (styrkerne 35 mikrogram/time, 52,5 mikrogram/time og 70 mikrogram/time)

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

25. februar 2025