

 18. december 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

 **for**

**Buprenorphine "Teva", depotplastre**

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

27357

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Buprenorphine "Teva"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

5 mikrogram/time

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

10 mikrogram/time

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

20 mikrogram/tim

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

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Depotplastre

5 mikrogram/time

Rektangulært, beigefarvet plaster med afrundede hjørner og påtrykt "Buprenorphin" og "5 µg/h" med blå farve.

10 mikrogram/time
Rektangulært, beigefarvet plaster med afrundede hjørner og påtrykt "Buprenorphin" og "10 µg/h" med blå farve.

20 mikrogram/time
Rektangulært, beigefarvet plaster med afrundede hjørner og påtrykt "Buprenorphin" og "20 µg/h" med blå farve.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Behandling af non-maligne, moderate smerter, hvor et opioid er nødvendigt for at opnå tilstrækkelig smertedækning.

Buprenorphine "Teva" er ikke egnet til behandling af akutte smerter.

Buprenorphine "Teva" er indiceret til voksne.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

*Patienter på 18 år og derover*

Initialt anvendes den laveste Buprenorphine "Teva"-dosis (Buprenorphine "Teva" depotplaster 5 mikrogram/time**)**. Der bør tages hensyn til patientens tidligere behandling med opioider (se pkt. 4.5). Desuden skal patientens generelle tilstand og medicinske status tages i betragtning.

*Titrering*

Under opstart af behandling med Buprenorphine "Teva" kan det være nødvendigt med supplerende behandling med korttidsvirkende smertestillende midler (se pkt. 4.5), indtil der er opnået smertestillende effekt med Buprenorphine "Teva".

Dosis af Buprenorphine "Teva" kan ved behov optitreres efter 3 dage, når den maksimale effekt af en given dosis er opnået. Efterfølgende forhøjelse af dosis kan titreres efter behovet for supplerende smertelindring og efter patientens analgetiske respons på plastret.

For at øge dosis skal det anvendte plaster udskiftes med et større Buprenorphine "Teva"-plaster, eller der kan placeres en kombination af plastre 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 mikrogram/time buprenorphin. Et nyt plaster bør ikke placeres på samme hudområde i de efterfølgende 3-4 uger (se pkt. 5.2). Patienten bør kontrolleres omhyggeligt og regelmæssigt for at vurdere den optimale dosis og behandlingsvarighed.

Buprenorphine "Teva" skal appliceres hver 7. dag.

*Skift fra opioider*

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

Særlige populationer

*Ældre*

Dosisjustering af Buprenorphine "Teva" er ikke nødvendigt til ældre patienter.

*Nedsat nyrefunktion*

Der er ikke behov for særlig dosisjustering af Buprenorphine "Teva" til patienter med nedsat nyrefunktion.

*Nedsat leverfunktion*

Der er ikke behov for dosistilpasning af Buprenorphine "Teva" til patienter med mild til moderat nedsat leverfunktion.

Buprenorphin metaboliseres i leveren. Intensiteten og varigheden af dets virkning kan være påvirket hos patienter med nedsat leverfunktion. Derfor bør patienter med nedsat leverfunktion omhyggeligt kontrolleres under behandling med Buprenorphine "Teva".

Patienter med alvorligt nedsat leverfunktion kan akkumulere buprenorphin under behandling med Buprenorphine "Teva". Alternativ behandling bør overvejes, men hvis Buprenorphine "Teva" skal gives til sådanne patienter, bør det ske med forsigtighed.

*Pædiatrisk population*

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

Administration

Buprenorphine "Teva" er til transdermal anvendelse.

Plastret må ikke deles eller klippes i mindre stykker.

Plastret bør ikke anvendes, hvis brevets forsegling er brudt.

*Påsætning af plastret*

Buprenorphine "Teva" skal placeres på ikke-irriteret og intakt hud udvendigt på overarmen, på den øverste del af brystet, på den øverste del af ryggen eller på siden af brystet. Sæt ikke plastret på steder med store ar. Buprenorphine "Teva" skal appliceres på steder med lidt eller ingen hår. Hvis sådanne steder ikke findes, bør hårene på applikationsstedet klippes af, ikke barberes.

Hvis applikationsstedet skal renses, må det kun ske med rent vand. Der må ikke anvendes sæbe, sprit, olie, lotion eller eksfolierende midler. Huden skal være tør, før plastret sættes på. Buprenorphine "Teva" skal påsættes umiddelbart efter, at det er taget ud af det forseglede brev. Efter fjernelse af beskyttelseslaget presses depotplastret fast på applikationsstedet med håndfladen i ca. 30 sekunder, så man sikrer fuldstændig hudkontakt, specielt i hjørnerne. Hvis hjørnerne begynder at løsne sig, kan de tapes fast med en egnet hudtape for at sikre, at det sidder på i 7 dage. Plastret skal bæres uafbrudt i 7 døgn. Brusebadning, badning og svømning burde ikke påvirke plastret. Hvis et plaster falder af, skal et nyt påsættes og bæres i 7 dage.

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

Behandlingsmål og afslutning

Før behandling med Buprenorphine "Teva" påbegyndes, bør en behandlingsstrategi, herunder behandlingsvarighed og behandlingsmål, samt en plan for afslutning af behandlingen, aftales med patienten i overensstemmelse med smertebehandlings-retningslinjerne. 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 "Teva", 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 "Teva" bør ikke bruges længere end nødvendigt. Hvis langtidsbehandling med Buprenorphine "Teva" er nødvendig, bør der, under hensyn til sygdommens natur og sværhedsgrad, foretages omhyggelig og jævnlig kontrol (om nødvendigt med afbrydelser i behandlingen), for at fastslå om og i hvilken udstrækning yderligere behandling er nødvendig.

*Ophør med behandlingen*

Efter fjernelse af plastret falder koncentrationen af buprenorphin i serum gradvist, og dermed opretholdes den smertestillende effekt i et vist stykke tid. Dette bør tages i betragtning, når behandlingen med Buprenorphine "Teva" skal afløses af anden opioidbehandling. Generelt bør der ikke administreres et efterfølgende opioid inden for 24 timer, efter plastret er fjernet. I øjeblikket findes kun begrænset information om startdosis af andre opioider givet efter ophør med depotplastret (se pkt. 4.5).

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne (anført i pkt. 6.1).
* Opioid-afhængige patienter og til behandling af narkotika-abstinenser.
* Sygdomme, hvor åndedrætsfunktionen er alvorligt nedsat eller kan blive det.
* Patienter, der får MAO-hæmmere, eller som har fået MAO-hæmmere inden for de seneste 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 til patienter med søvnapnø, akut alkohol­forgiftning, skader i hovedet, chok, reduceret bevidsthedsniveau af uvis årsag, intrakranielle læsioner eller øget intrakranielt tryk eller til patienter med alvorligt nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

Buprenorphin kan sænke tærsklen for krampeanfald hos patienter med en krampeanamnese.

Buprenorphin er blevet sat i forbindelse med signifikant respiratorisk depression, især anvendt intravenøst. Der er rapporteret dødsfald hos stofmisbrugere, som har misbrugt buprenorphin intravenøst, sædvanligvis i kombination med benzodiazepiner. Yderligere overdosisrelaterede dødsfald er set som følge af alkohol og benzodiazepiner anvendt i kombination med buprenorphin. Der bør udvises forsigtighed, når Buprenorphine "Teva" udskrives til patienter med kendt eller mistænkt stof- eller alkoholmisbrug eller alvorlig psykisk lidelse.

Patienter, som allerede er i behandling med CYP3A4-hæmmere, bør have deres dosis af Buprenorphine "Teva" titreret nøje, da CYP3A4-hæmmere kan forøge koncentrationen af buprenorphin (se pkt. 4.5). En reduceret dosis kan være tilstrækkelig hos disse patienter.

Buprenorphin er en µ-opioidagonist

Buprenorphin frembringer morfinlignende virkninger, herunder eufori og fysisk afhængighed, men omfanget af disse virkninger ser ud til at være mindre end for sammenlignelige doser af fulde μ-opioidagonister. Administration af buprenorphin til personer, der er fysisk afhængige af fulde μ-opioidagonister, kan fremkalde et abstinenssyndrom afhængigt af niveauet af den fysiske afhængighed samt tidspunkt og dosis af buprenorphin.

Tolerance og opioidmisbrug (misbrug og afhængighed)

Tolerance, fysisk og psykisk afhængighed, og opioidmisbrug kan udvikles ved gentagen administration af opioider som Buprenorphine "Teva". Gentagen brug af Buprenorphine "Teva" kan føre til opioidmisbrug. En højere dosis og længere varighed af opioid-behandling kan øge risikoen for at udvikle opioidmisbrug. Misbrug eller forsætlig misbrug af Buprenorphine "Teva" 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 "Teva" 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.

Serotoninsyndrom

Samtidig administration af Buprenorphine "Teva" og andre serotonerge midler, f.eks., 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.

Risiko ved samtidig anvendelse af sedativa som f.eks. benzodiazepiner eller lignende

Hvis buprenorphin anvendes samtidig med sedativa som f.eks. benzodiazepiner er der risiko for sedation, respiratorisk depression, koma og død. På baggrund af denne risiko bør samtidig behandling med disse typer sedativa kun anvendes hos patienter hvor alternativ behandling er umulig. Hvis der besluttes at udskrive buprenorphin samtidig med sedativa, skal den lavest mulig dosis, samt den kortest mulig behandlingstid anvendes.
Patienten skal monitoreres nøje for tegn på respiratorisk depression og sedation. Det anbefales på det kraftigste at informere patienter og deres pårørende om at de skal være opmærksomme på disse symptomer (se pkt. 4.5)

Buprenorphine "Teva" anbefales ikke som smertebehandling i den første post-operative periode eller i andre situationer, som er karakteriseret af et smalt terapeutisk indeks eller et hurtigt skiftende behov for smertestillende behandling.

Kontrollerede studier i mennesker og dyr indikerer, at risikoen for afhængighed af buprenorphin er lavere end for rene agonist-analgetika. Hos mennesker er der set begrænset euforiserende effekt af buprenorphin.

Kronisk anvendelse af buprenorphin kan medføre udvikling af fysisk afhængighed. Hvis der opstår abstinenssymptomer, er de generelt milde, starter oftest efter to dage og kan vare i op til to uger. Abstinenssymptomer inkluderer agitation, angst, nervøsitet, søvnløshed, hyperkinesi, tremor og gastrointestinale gener.

Det endokrine system

Opioider kan påvirke hypothalamus-hypofyse-binyre- eller gonade-aksen. Ændringer inkluderer stigning i serumprolaktin og fald i plasmaniveau af kortisol og testosteron. Kliniske symptomer kan forekomme som resultat af disse hormonændringer.

Atleter bør være opmærksomme på, at dette lægemiddel kan medføre en positiv reaktion i dopingkontroltests.

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. Opioider kan også forårsage forværring af allerede eksisterende søvnapnø (se pkt. 4.8).

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

Buprenorphine "Teva" må ikke anvendes samtidig med MAO-hæmmere eller til patienter, som har fået MAO-hæmmere inden for de seneste to uger (se pkt. 4.3).

Effekt af andre aktive substanser på buprenorphins farmakokinetik

Buprenorphin metaboliseres primært ved glukuronidering og i mindre udstrækning (ca. 30 %) af CYP3A4.

Samtidig behandling med CYP3A4-hæmmere kan føre til forhøjede plasmakoncentrationer med forstærket effekt af buprenorphin.

Studier med CYP3A4-hæmmeren ketoconazol viste ikke klinisk relevante stigninger i den gennemsnitlige maksimale (Cmax) eller totale (AUC) buprenorphin-eksponering efter buprenorphin sammen med ketoconazol sammenlignet med buprenorphin alene.

Interaktionen mellem buprenorphin og CYP3A4-enzyminducere er ikke undersøgt. Samtidig administration af buprenorphin og enzyminducere (f.eks. phenobarbital, carbamazepin, phenytoin og rifampicin) kan muligvis føre til øget clearance, som kunne resultere i nedsat effekt.

Reduktioner i blodgennemstrømning i leveren fremkaldt af nogle generelle anæstetika (f.eks. halothan) eller andre lægemidler kan medføre nedsat eliminationshastighed af buprenorphin i leveren.

Farmakodynamiske interaktioner

 *Buprenorphin bør anvendes med forsigtighed med:*

Andre midler, der dæmper centralnervesystemet: andre opioidderivater (smertestillende midler og hostemidler indeholdende f.eks. morphin, dextropropoxyphen, codein, dextromethorphan eller noscapin), visse antidepressive midler, sedative H1-receptor-antagonister, alkohol, anxiolytika, neuroleptika, clonidin og beslægtede substanser. Disse kombinationer øger den CNS-dæmpende aktivitet.

Buprenorphine "Teva" bør anvendes med forsigtighed ved samtidig administration af:

Serotonerge lægemidler, f.eks. 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).

*Sedativa som f.eks. benzodiazepiner eller lignende*

Samtidig behandling af opioider og sedativa som f.eks. benzodiazepiner eller lignende, forøger risikoen for sedation, respiratorisk depression, koma og død på grund af den additive effekt af CNS-suppression. Dosis og varighed af samtidig behandling skal begrænses mest muligt (se pkt. 4.4). Sådanne midler omfatter beroligende midler eller hypnotika, generel anæstetika, andre opioidanalgetika, phenothiaziner, centralt virkende antiemetika, benzodiazepiner og alkohol.

Buprenorphin er beskrevet til at fungere som en ren µ-receptoragonist ved typiske analgetiske doser. I kliniske studier med buprenorphin fik forsøgspersoner rene µ-agonistopioider (op til 90 mg oral morphin eller orale morphinækvivalenter pr. dag) og blev derefter skiftet til buprenorphin. Der var ingen rapporter om abstinenssyndrom eller opioidabstinenser under skrift fra oprindeligt opioid til buprenorphin (se pkt. 4.4).

*Gabapentinoider*

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

*Antikolinergika eller medicin med antikolinerg virkning*

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 er ingen eller begrænsede data vedrørende anvendelse af buprenorphin til gravide kvinder. Dyrestudier har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

Buprenorphin krydser placenta. Buprenorphin og den aktive metabolit norbuprenorphin kan måles i nyfødtes serum, urin og mekonium efter eksponering *in utero* .

Mod slutningen af graviditeten kan høje doser af buprenorphin fremkalde respirations­depression i nyfødte, selv efter en kort administrationsperiode. Langtidsbehandling med buprenorphin i de tre sidste måneder af graviditeten kan medføre abstinenssymptomer hos den nyfødte.

Derfor bør buprenorphin ikke anvendes under graviditet og til kvinder i den fødedygtige alder, som ikke anvender effektiv antikonception, medmindre den forventede fordel opvejer den potentielle risiko for fosteret.

Amning

Buprenorphin udskilles i mælk hos mennesker. Studier i rotter har vist, at buprenorphin kan hæmme mælkeproduktion. Tilgængelige farmakodynamiske/toksiko­logiske data fra dyr har vist udskillelse af buprenorphin i mælk (se pkt. 5.3). Risiko for den nyfødte/spædbarnet kan ikke udelukkes. Buprenorphine "Teva" bør anvendes med forsigtighed under amning.

Fertilitet

Der foreligger ingen data vedrørende buprenorphins effekt på fertilitet hos mennesker. I et fertilitets- og tidlig embryoudviklingsstudie blev der ikke observeret påvirkning af reproduktionsparametre hos han- og hunrotter (se pkt. 5.3).

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

Mærkning

Buprenorphin har stor indflydelse på evnen til at køre bil og betjene maskiner. Selv når buprenorphin anvendes i overensstemmelse med instruktionerne, kan det påvirke patientens reaktionsevne i en sådan grad, at vejsikkerhed og evne til at betjene maskiner kan være nedsat. Dette gælder især i starten af behandlingen og ved samtidig brug af 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) ved behandlingsstart eller ved titrering til en højere dosis, bør ikke køre bil eller betjene maskiner. Dette gælder i mindst 24 timer, efter at plastret er fjernet.

**4.8 Bivirkninger**

Alvorlige bivirkninger som kan være associeret med buprenorphin-behandling i klinisk anvendelse svarer til dem, der er set for andre opioid analgetika, inklusive respiratorisk depression (specielt ved samtidig anvendelse af andre CNS-dæmpende midler) og hypotension (se pkt. 4.4).

Følgende bivirkninger er rapporteret:

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **MedDRA System-organklasse** | **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 forhånden-værende data)** |
| **Immun­systemet** |  |  | Hypersensiti­vitet | Anafylaktisk reaktion |  | Anafylaktoid reaktion |
| **Metabolisme og ernæring** |  | Anoreksi |  | Dehydrering |  |  |
| **Psykiske lidelser** |  | Forvirring, depression, insomnia, nervøsitet, angst | Søvnpro­blemer, rastløshed, agitation,aggression, euforisk sindstilstand, affektlabilitet, hallucination­er, mareridt, nedsat libido  | Psykotiske lidelser | Afhængighed, humør-svingninger | Depersonal-isering |
| **Nerve­systemet** | Hoved-pine, svimmel­hed, somno­lens | Tremor | Sedation, smagsforstyr-relser, dysartri, hypæstesi, nedsat hukommelse, migræne, synkope, anormal koordination, koncentrationsforstyrrelser, paræstesier | Balance-problemer, taleforstyr­relser  | Ufrivillige muskelsammentrækninger | Krampeanfald, søvnapnø |
| **Øjne** |  |  | Tørre øjne, sløret syn | Synsforstyr­relser, øjenlåg ødem, miose |  |  |
| **Øre og labyrint** |  |  | Tinnitus, vertigo |  | Ørepine |  |
| **Hjerte** |  |  | Palpitationer, takykardi | Angina pectoris |  |  |
| **Vaskulære lidelser** |  |  | Hypotension, kredsløbs­kollaps, hypertension, rødmen | Vasodilation, ortostatisk hypotension |  |  |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |  | Dyspnø | Hoste, hvæsen, hikke | Respiratorisk depression, respirations-svigt, forværring af astma, hyperventila­tion, rhinitis |  |  |
| **Mave-tarm-kanalen** | Forstop-pelse, kvalme, opkast­ning | Mave-smerter, diarré, dyspepsi, tør mund | Flatulens | Dysfagi, ileus |  | Divertikulitis |
| **Lever og galdeveje** |  |  |  |  |  | Galdestens-kolik |
| **Hud og subkutane væv** | Pruritus, erytem | Udslæt, svedten-dens, eksantem | Tør hud, nældefeber | Ødemer i ansigtet | Filipenser, små blærer | Kontakt­dermatitis, misfarvning af huden på applikations­stede |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |  | Muskel-svaghed | Myalgi, muskel­spasmer |  |  |  |
| **Nyrer og urinveje** |  |  | Urinretention, ufrivillig vandladning, sygelig vandladnings­trang |  |  |  |
| **Det reproduk­tive system og mammae** |  |  |  | Erektil dysfunktion, seksuel dysfunktion |  |  |
| **Almene symptomer på administra­tionsstedet** | Reaktion på applika­tions­stedet1  | Træthed, asteni, perifere ødemer | Udmattelse, feber, kuldegys­ninger, ødem, abstinens­symptomer, dermatitis på applikations­stedet\*, brystsmerter | Influenza-lignende sygdom |  | Neonatale abstinenssymptomer |
| **Under­søgelser** |  |  | Øget alanin-aminotransferase, vægttab |  |  |  |
| **Traumer, forgiftninger og behandlings-komplika­tioner** |  |  | Tilfældig skade, fald |  |  |  |

\* I nogle tilfælde er der set forsinkede, lokale allergiske reaktioner med tydelige tegn på inflammation. I sådanne tilfælde skal behandling med buprenorphin stoppes.

1 Inkluderer erythem på applikationsstedet, ødem på applikationsstedet, kløe på applikationsstedet og udslæt på applikationsstedet.

Afhængighed

Gentagen brug af Buprenorphine "Teva" 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).

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 kan forventes symptomer svarende til de symptomer, der ses med andre centralt virkende analgetika. Symptomerne inkluderer respiratorisk depression, herunder apnø, sedation, døsighed, kvalme, opkastning, kardiovaskulær kollaps og udtalt miosis.

Behandling

Fjern alle plastre fra patientens hud. Etabler og oprethold frie luftveje, vejrtrækningen skal understøttes og kontrolleres efter sædvanlige retningslinjer og en passende kropstemperatur og væskebalance skal opretholdes. Oxygen, intravenøs væske, vasopressorer og anden understøttende hjælp skal iværksættes efter sædvanlige retningslinjer.

En specifik opioid-antagonist, såsom naloxon, kan modvirke effekten af buprenorphin, selvom naloxon kan være mindre effektiv til at modvirke effekten af buprenorphin end for andre µ-opioid-agonister. Behandling skal gives som kontinuerlig intravenøs naloxon med de sædvanlige doseringer, men højere doser kan være nødvendige.

**4.10 Udlevering**

A§4 (kopieringspligtigt)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

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

Buprenorphin er en partiel opioid-agonist, der virker på µ-opioid-receptoren. Buprenorphin har også antagonistisk virkning på κ-opioid-receptoren.

Andre farmakologiske effekter

*In vitro*- og dyreforsøg indikerer forskellige virkninger af naturlige opioider, såsom morfin, på dele af immunsystemet; den kliniske betydning af disse fund er ukendt. Det vides ikke, om buprenorphin, et semisyntetisk opioid, har immunologiske virkninger svarende til morfin.

Ligesom andre opioidanalgetika har buprenorphin en potentiel risiko for respirationsdepression. Beviser tyder dog på, at buprenorphin er en delvis agonist med hensyn til dets respirationsdæmpende aktivitet, og der er rapporteret en loftseffekt efter intravenøse doser på mere end 2 μg/kg. Respirationsdepression synes at være en sjælden forekomst ved terapeutiske doser af det transdermale præparat [op til 40 μg/time].

Der er demonstreret effekt i syv pivotale fase III-studier af op til 12 ugers varighed hos patienter med non-maligne smerter af forskellig oprindelse. Studierne inkluderede patienter med moderat og svær osteoartrose og rygsmerter. Buprenorphin viste klinisk signifikant reduktion i smertescore (ca. 3 point på BS-11-skalaen) og signifikant større smertekontrol sammenlignet med placebo.

Der er også udført et længerevarende, open-label extension-studie (n = 384) med patienter med non-maligne smerter. Ved kronisk dosering opnåede 63 % af patienterne smertekontrol i 6 måneder, 39 % af patienterne i 12 måneder, 13 % af patienterne i 18 måneder og 6 % i 21 måneder. Ca. 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 hos ikke-gravide og gravide rotter har vist, at buprenorphin passerer blod-hjerne-barrieren og placenta. 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 enterohepatisk cirkulation ikke er fuldt udviklet.

Hvert plaster afgiver en konstant mængde buprenorphin i op til syv døgn. Steady state opnås i løbet af den første applikation. Efter fjernelse af buprenorphin falder buprenorphin-koncentrationen med ca. 50 % på 12 timer (10-24 timer).

Absorption

Efter applikation af buprenorphin diffunderer buprenorphin fra plastret gennem huden. I klinisk farmakologiske studier var mediantiden for "Buprenorphine "Teva" 10 mikrogram/time" til at levere detekterbare buprenorphin-koncentrationer (25 picogram/ml) ca. 17 timer. En analyse af restkoncentration af buprenorphin i plaster efter 7 døgns brug viser afgift af ca. 15 % af det oprindelige indhold. Et biotilgængelighedsstudie over for intravenøs indgift bekræfter, at denne mængde bliver systemisk absorberet. Buprenorphin-koncentrationerne forbliver relativt konstante, i løbet af de 7 døgn plastret er appliceret.

Applikationssted

Et studie med raske forsøgspersoner viste, at den farmakokinetiske profil af buprenorphin fra Buprenorphine "Teva" er den samme ved applikation på ydre overarm, øvre bryst, øvre ryg eller siden af brystet (midtaksial linje, 5. mellemrum mellem ribbenene). Absorptionen varierer i nogen udstrækning afhængig af applikationsstedet, og eksponeringen er højst ca. 26 % højere ved applikation på øvre ryg sammenlignet med siden af brystet.

En undersøgelse med raske forsøgspersoner, der gentagne gange fik buprenorphin på samme sted, viste en næsten fordoblet eksponering med en 14 dages hvileperiode. Derfor anbefales skiftende applikationssteder, og et nyt plaster bør ikke sættes på samme sted i de efterfølgende 3-4 uger.

I et studie med raske forsøgspersoner medførte anvendelse af varmepude direkte på plastret en forbigående stigning på 26-55 % i blodkoncentrationen af buprenorphin. Koncentrationerne blev normale igen inden for 5 timer efter fjernelse af varmepuden. Derfor anbefales direkte varmekilder, f.eks. varmedunke, varmepuder eller varmetæpper ikke direkte på plastret. En varmepude på applikationsstedet lige efter fjernelse af plastret, ændrede ikke absorptionen fra huddepotet.

Fordeling

Buprenorphin bindes ca. 96 % til plasmaproteiner.

Studier med intravenøs buprenorphin har vist et stort distributionsvolumen, som antyder en udstrakt distribution af buprenorphin. I et studie af intravenøs buprenorphin hos raske forsøgspersoner var distributionsvolumen ved steady-state 430 l, hvilket afspejler det store distributionsvolumen og lipofiliteten af aktive stof.

Efter intravenøs administration udskilles buprenorphin og dets metabolitter i galden, og i løbet af adskillige minutter bliver det distribueret til cerebrospinalvæsken. Buprenorphin-koncentrationerne i cerebrospinalvæsken viser sig at være ca. 15-25 % af de samtidige plasmakoncentrationer.

Biotransformation og elimination
Buprenorphins metabolisme i huden efter applikation er ubetydelig. Efter transdermal applikation elimineres buprenorphin via hepatisk metabolisme med efterfølgende udskillelse i galde, og udskillelse af opløselige metabolitter via nyrerne. Den hepatiske metabolisme via CYP3A4 og UGT1A1/1A3-enzymer resulterer i to hovedmetabolitter, henholdsvis norbuprenorphin og buprenorphin-3-O-glucuronid. Norbuprenorphin glukuronideres før elimination. Buprenorphin elimineres også i fæces. I et studie med post-operative patienter var buprenorphins totale clearance ca. 55 l/time.

Norbuprenorphin er buprenorphins eneste kendte aktive metabolit.

Effekt af buprenorphin på andre aktive stoffers farmakokinetik *In vitro*-studier i humane mikrosomer og hepatocyter viser, at buprenorphin ikke hæmmer metabolisme katalyseret af CYP450-enzymerne CYP1A2, CYP2A6 og CYP3A4 ved koncentrationer opnået med buprenorphin 20 mikrogram/time depotplaster. Effekten på metabolisme katalyseret af CYP2C8, CYP2C9 og CYP2C19 er ikke undersøgt.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Systemisk toksicitet og dermal toksicitet
I enkelt- og flerdosis-toksicitetsstudier med rotter, kaniner, marsvin, hunde og dværggrise forårsagede buprenorphin minimale eller ingen systemiske bivirkninger, hvorimod hudirritation observeredes hos alle undersøgte arter. Tilgængelige toksikologiske data viste ingen tegn på sensibiliseringspotentiale for additiverne i plastret.

Reproduktions- og udviklingstoksicitet
Der blev ikke observeret påvirkning af fertilitet eller generel reproduktionsevne hos rotter behandlet med buprenorphin.

I embryoføtale toksicitetsstudier med buprenorphin hos rotter og kaniner blev der ikke observeret embryoføtal toksicitet. I et studie af pre- og postnatal udviklingstoksicitet med buprenorphin blev der observeret mortalitet hos ungerne, nedsat kropsvægt hos ungerne og samtidig nedsat fødeindtag og kliniske tegn.

Genotoksicitet
En række genotoksiske standardtests indikerede, at buprenorphin ikke er genotoksisk.

Carcinogenicitet
Langtidsstudier med rotter og mus viste ingen tegn på carcinogent potentiale relevant for mennesker.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Adhæsiv matrix (*med* buprenorphin)

Povidon K90

Levulinsyre

Oleyloleat

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

Adhæsiv matrix (*uden* buprenorphin)

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

Separerende folie mellem klæbende matrixlag med og uden buprenorphin

Polyethylenterephthalat

Bagfolie:

Polyester

Beskyttelsesfilm:

Polyethylenterephthalat

Blåt prægningsblæk

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

5 mikrogram/time og 10 mikrogram/time

21 måneder.

20 mikrogram/time

3 år.

**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 børnesikrede brev er lavet af komposit lagmateriale bestående af papir/ PET/PE/Aluminium/Poly(acrylsyre-co-ethylen). Et brev indeholder et depotplaster.

Pakningsstørrelser: 1, 2, 3, 4, 5, 8, 10 og 12 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, de adhæsive lag foldes indad og samles, og plastret bortskaffes sikkert.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Teva B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Holland

**Repræsentant**

Teva Denmark A/S

Vandtårnsvej 83a

2860 Søborg

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

5 mikrogram/time: 56291

10 mikrogram/time: 56292

20 mikrogram/time: 56293

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

30. september 2016

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

18. december 2024