

3. september 2020

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Bupretex, sublinguale resoribletter (2care4)**

1. **D.SP.NR.**

 26978

1. **LÆGEMIDLETS NAVN**

 Bupretex

1. **KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

8 mg

Hver resoriblet indeholder 8 mg buprenorphin (som buprenorphinhydrochlorid).

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på:

Hver sublingual resoriblet à 8 mg indeholder 278,1 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

1. **LÆGEMIDDELFORM**

Sublinguale resoribletter (2care4)

1. **KLINISKE OPLYSNINGER**
	1. **Terapeutiske indikationer**

 Substitutionsbehandling ved opioidafhængighed som en del af et program med medicinsk, social og psykologisk behandling.

Bupretex er indiceret til voksne og unge i alderen 15 år og derover, som har indvilget i at komme i behandling på grund af opioidafhængighed.

* 1. **Dosering og indgivelsesmåde**

Styrelsen gør opmærksom på, at ikke alle godkendte doseringsmuligheder/ anvendelsesmuligheder kan følges med dette præparat, hvorfor indlægssedlen bør informere brugeren om dette.

Behandlingen skal overvåges af en læge med erfaring i håndtering af opiatafhængighed.

Resultatet af behandlingen er afhængig af den ordinerede dosis samt af de samlede medicinske, psykologiske, sociale og uddannelsesmæssige foranstaltninger der igangsættes for at monitorere patienten.

Sikkerhedsforanstaltninger før administration af lægemidlet

Inden der indledes behandling, skal lægen være opmærksom på buprenorphins profil som en partiel agonist af opiatreceptorerne, hvilket kan udløse et abstinenssyndrom hos opioidafhængige patienter. Det anbefales at udføre baselineleverfunktionstest og -dokumentation for viral hepatitis inden opstart af behandlingen.

Der skal tages højde for, hvilken opioidtype patienten er afhængig af (dvs. langtids- eller korttidsvirkende opioid), hvornår patienten sidst har brugt et opioid samt graden af opioidafhængighed. For at undgå at der udløses abstinenser, skal induktion med buprenorphin iværksættes, når der er objektive og tydelige tegn på abstinenser (påvises f.eks. ved en score, der indikerer lette til moderate abstinenser på den validerede COWS (Clinical Opioid Withdrawal Scale).

Dosering

Startdosis er fra 0,8 mg til 4 mg, indgivet som en enkelt daglig dosis.

* *Patienter, der er afhængige af heroin eller korttidsvirkende opioider*: Den første dosis buprenorphin skal administreres, når der indtræder objektive tegn på abstinenser, dog mindst 6 timer efter patienten sidst brugte opioider.
* *Patienter, der får methadon*: Før behandlingen med buprenorphin påbegyndes, skal dosen af methadon reduceres til maksimalt 30 mg/dag. Buprenorphin kan udløse abstinenssymptomer hos patienter, der er afhængige af methadon. Den første dosis buprenorphin skal først administreres, når der indtræder objektive tegn på abstinenser, dog generelt mindst 24 timer efter patienten sidst anvendte methadon pga. den lange halveringstid af methadon.

*Justering og vedligeholdelse af dosis*

Dosen af buprenorphin skal gradvist øges i henhold til den kliniske effekt hos den enkelte patient.

Den gennemsnitlige daglige vedligeholdelsesdosis er 8 mg. De fleste patienter har ikke behov for doser over 16 mg/dag. Der er dog foretaget undersøgelser af effekten og sikkerheden af sublinguale resoribletter indeholdende buprenorphin i kliniske forsøg med doser på op til 24 mg dagligt.

Doseringen titreres i henhold til vurderingen af patientens kliniske og mentale status; den maksimale daglige dosis bør ikke overskride 24 mg buprenorphin.

*Mindre end daglig dosering*

Når der er opnået en tilfredsstillende stabilisering, kan doseringshyppigheden nedsættes til en dobbelt dosis hver anden dag af den individuelt titrerede daglige dosis. For eksempel kan en patient, der er stabiliseret til at modtage en daglig dosis på 8 mg modtage 16 mg hver anden dag, uden nogen dosis på de mellemliggende dage. Hos nogle patienter, kan doseringshyppigheden nedsættes til 3 gange om ugen (for eksempel mandag, onsdag og fredag), når der er opnået stabilisering. Mandag og onsdag skal dosis være det dobbelte af den individuelt titrerede daglige dosis, og fredag skal dosis være det tredobbelte af den individuelt titrerede daglige dosis, uden nogen dosis på de mellemliggende dage. Dog bør den dosis, der gives en enkelt dag, ikke overskride 24 mg. Patienter, der kræver en titreret daglig dosis over 8 mg, finder muligvis ikke denne dosering tilstrækkelig.

*Dosisreduktion og behandlingsophør*

Når der er opnået en tilfredsstillende stabilisering af patienten, kan doseringen gradvist reduceres til en lavere vedligeholdelsesdosis. Når det vurderes at være relevant, kan behandlingen seponeres hos nogle patienter.

Da den sublinguale resoriblet fås i doser på henholdsvis 2 mg (kan deles i to; 2 x 1 mg) og 8 mg (kan deles i to; 2 x 4 mg), er det muligt at nedtitrere dosen. Patienterne skal monitoreres efter seponering af behandlingen med buprenorphin på grund af potentialet for tilbagefald.

Særlige populationer

*Ældre*

Sikkerhed og virkning af buprenorphin hos ældre patienter over 65 år er ikke klarlagt.

*Nedsat leverfunktion*

Patienter, der er positive for viral hepatitis, er i samtidig behandling med andre lægemidler og/eller har nedsat leverfunktion, har større risiko for leverskade. Patienter bør monitoreres for tegn og symptomer på toksicitet eller overdosering som følge af øgede buprenorphin­niveauer (se pkt. 4.4). Buprenorphin bør anvendes med forsigtighed hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2). Buprenorphin er kontraindiceret hos patienter med svær leverinsufficiens (se pkt. 4.3).

*Nedsat nyrefunktion*

Justering af buprenorphin-dosis er normalt ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion. Forsigtighed anbefales hos patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min), som kan kræve dosisjustering (se pkt. 5.2).

*Pædiatrisk population*

Der foreligger ingen data fra børn under 15 år. Derfor er buprenorphin kontraindiceret hos børn under 15 år (se pkt. 4.3).

Administration

Sublingual administration. Læger skal informere patienterne om, at sublingual administration er den eneste effektive og sikre administrationsvej for dette lægemiddel. Patienten bør beholde den sublinguale resoriblet under tungen, indtil den er opløst, hvilket normalt tager 5 til 10 minutter.

* 1. **Kontraindikationer**
* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Børn og unge under 15 år.
* Svær respirationsinsufficiens.
* Svær leverinsufficiens.
* Alkoholforgiftning eller delirium tremens.
* Amning (se pkt. 4.6).
	1. **Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Bupretex anbefales kun til behandling af opioidafhængighed.

Det anbefales også, at behandlingen ordineres af en læge, der kan garantere et udførligt behandlingsprogram til opioidafhængige patienter.

Forkert brug, misbrug og ulovlig brug

Buprenorphin kan anvendes forkert eller misbruges på samme måde som andre opioider, enten legalt eller illegalt. Nogle risici ved forkert brug og misbrug er overdosering, spredning af blodbårne virusinfektioner eller lokaliserede infektioner, respirations­depression og leverskader. Hvis andre end den tilsigtede patient misbruger buprenorphinen, er der risiko for, at nye stofafhængige anvender buprenorphin som det primære stof til deres misbrug. Denne risiko kan opstå, hvis den tilsigtede patient ulovligt distribuerer lægemidlet, eller hvis lægemidlet ikke er tilstrækkeligt sikret mod tyveri.

Suboptimal behandling med buprenorphin kan forårsage stofmisbrug hos patienten, hvilket fører til overdosering eller ophør af behandlingen. En patient, der er underdoseret med buprenorphin, kan fortsætte med at reagere på ukontrollerede abstinenssymptomer med selvmedicinering af opioider, alkohol eller andre sedativa/hypnotika, som for eksempel benzodiazepiner.

For at minimere risikoen for forkert brug, misbrug eller ulovlig brug skal lægen anvende passende forholdsregler i forbindelse med ordinering og udlevering af buprenorphin, for eksempel ved at undlade at ordinere flere pakninger tidligt i behandlingsforløbet og ved at lade patienten komme til opfølgningskonsultationer med klinisk monitorering i henhold til patientens stabilitetsniveau.

Respirationsdepression

Der er indberettet en række tilfælde af dødsfald som følge af respirationsdepression, særligt når buprenorphin blev brugt i kombination med benzodiazepiner (se nedenfor og pkt. 4.5), eller når buprenorphin ikke blev brugt i overensstemmelse med lægens anvisninger. Der er også rapporteret dødsfald i forbindelse med samtidig behandling med buprenorphin og andre CNS-depressiva, såsom alkohol eller andre opioider. Der kan forekomme potentielt dødelig respirationsdepression, hvis buprenorphin administreres til ikke-opioidafhængige personer, som ikke er tolerante over for opioiders virkning. Sublinguale resoribletter med buprenorphin skal anvendes med forsigtighed hos patienter med respirationsinsufficiens (f.eks. kronisk obstruktiv lungesygdom, astma, cor pulmonale, nedsat respiratorisk reserve, hypoksi, hyperkapni, allerede eksisterende respirationsdepression eller kyfoscoliose).

Buprenorphin kan medføre alvorlig, muligvis dødelig, respirationsdepression hos børn og ikke-afhængige, som utilsigtet eller bevidst indtager det. Beskyt børn og ikke-afhængige mod eksponering.

CNS-depression

Buprenorphin kan forårsage sløvhed, særligt ved samtidig indtagelse af alkohol eller CNS-hæmmere (såsom benzodiazepiner, beroligende midler, sedativa eller hypnotika) (se nedenfor og pkt. 4.5 og 4.7).

Risiko ved samtidig anvendelse af sedativa såsom benzodiazepiner eller beslægtede lægemidler
Samtidig anvendelse af buprenorphin og sedativa, såsom benzodiazepiner eller beslægtede lægemidler, kan resultere i sedation, respirationsdepression, koma og død. På grund af disse risici bør samtidig behandling med disse sedativa forbeholdes patienter, for hvem der ikke er alternative behandlingsmuligheder. Hvis der træffes beslutning om at ordinere buprenorphin samtidig med sedativa, skal den laveste effektive dosis anvendes, og behandlingens varighed skal være så kort som muligt.

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

Serotoninsyndrom

Samtidig administration af buprenorphin 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.

Afhængighed

Buprenorphin er en partiel agonist på μ-opioidreceptoren, og kronisk administration fremkalder opioidafhængighed.

Studier med dyr samt klinisk erfaring har påvist, at buprenorphin kan forårsage afhængighed, men i ringere grad end en ren agonist.

Pludselig seponering af behandlingen frarådes, da det kan forårsage et forsinket abstinenssyndrom.

Hepatitis og leverhændelser

Der er indberettet tilfælde af akut leverskade hos opioidafhængige patienter, både i kliniske forsøg og i bivirkningsrapporter udført efter markedsføring. Spektret af anomalier rækker fra forbigående asymptomatisk forhøjede levertransaminaser til rapporter om cytolytisk hepatitis, leversvigt, levernekrose, hepatorenalt syndrom og hepatisk encefalopati samt dødsfald. I mange tilfælde kan eksisterende leverenzymanomalier, genetisk sygdom, infektion med hepatitis B- eller hepatitis C-virus, alkoholmisbrug, anoreksi, samtidig brug af andre potentielt hepatotoksiske lægemidler og samtidigt intravenøst stofmisbrug spille en årsagsfremkaldende eller medvirkende rolle. Disse underliggende faktorer skal tages i betragtning, inden buprenorphin ordineres, og under behandlingen. Hvis der opstår mistanke om en leverhændelse, skal der foretages en yderligere biologisk og ætiologisk udredning. Lægemidlet kan, afhængigt af fundene, seponeres. Seponeringen skal foretages med forsigtighed for at forebygge abstinenssymptomer og for at modvirke, at patienten vender tilbage til illegalt stofmisbrug. Hvis behandlingen med lægemidlet fortsættes, skal leverfunktionen monitoreres nøje.

Der bør gennemføres regelmæssige leverfunktionsundersøgelser hos alle patienter.

Fremkaldelse af opioidabstinenssyndrom

Når behandlingen med sublinguale resoribletter med buprenorphin indledes, er det vigtigt at være opmærksom på buprenorphins partielle agonistprofil. Sublingualt administreret buprenorphin kan fremkalde abstinenssymptomer hos opioidafhængige patienter, hvis det administreres før de agonistiske virkninger fra nylig anvendelse eller misbrug af opioider er forsvundet. For at forebygge fremkaldelse af abstinenser bør administration af buprenorphin først indledes, når der ses objektive tegn og symptomer på moderate abstinenser (se pkt. 4.2).

Nedsat leverfunktion

Indvirkningen af nedsat leverfunktion på buprenorphins farmakokinetik er blevet undersøgt i et postmarketingstudie. Da buprenorphin metaboliseres i udtalt grad i leveren, var plasmaniveauerne forøget hos patienter med moderat og svært nedsat leverfunktion. Patienter bør monitoreres for tegn og symptomer på opioidabstinenser, toksicitet eller overdosering som følge af øgede buprenorphinniveauer. Sublinguale tabletter med buprenorphin skal anvendes med forsigtighed hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3 og 5.2). Buprenorphin er kontraindiceret hos patienter med svær leverinsufficiens (se pkt. 4.3).

Nedsat nyrefunktion

Renal udskillelse spiller en relativt lille rolle (ca. 30 %) i den totale udskillelse af buprenorphin. Derfor er det normalt ikke nødvendigt at ændre dosis ud fra nyrefunktionen. Buprenorphins metabolitter akkumuleres hos patienter med nyresvigt. Forsigtighed tilrådes ved dosering til patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) (se pkt. 5.2).

Anvendelse til unge

På grund af manglende data for unge (i alderen 15-18 år) skal patienter i denne aldersgruppe monitoreres særligt nøje under behandlingen.

Generelle advarsler, der er relevante for administration af opioider

Opioider kan fremkalde ortostatisk hypotension hos ambulante patienter.

Opioider kan øge trykket i cerebrospinalvæsken, hvilket kan forårsage krampeanfald. Derfor skal opioider anvendes med forsigtighed hos patienter, som har hovedtraume, intrakranielle læsioner, andre omstændigheder, hvor cerebrospinaltrykket kan være øget, eller med krampeanfald i anamnesen.

Opioider skal anvendes med forsigtighed hos patienter med hypotension, prostatahypertrofi eller uretral stenose.

Opioid-induceret pupilforsnævring, ændring i bevidsthedsniveauet eller ændringer i smerteoplevelsen som symptom på sygdom kan interferere med evalueringen af patienten eller sløre diagnosen eller det kliniske forløb for samtidig sygdom.

Opioider skal anvendes med forsigtighed til patienter med myksødem, hypotyreose eller binyrebarkinsufficiens (f.eks. Addisons sygdom).

Opioider har vist sig at øge trykket i galdegangen og bør anvendes med forsigtighed til patienter med dysfunktion af galdegangen.

Opioider skal administreres med forsigtighed til ældre eller svagelige patienter.

Bupretex indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Bupretex indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. sublingual resoriblet, dvs. det er i det væsentlige natrium-frit.

* 1. **Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Kombinationer, der frarådes

* Alkoholiske drikke eller lægemidler, der indeholder alkohol, idet alkohol øger den sedative effekt af buprenorphin (se pkt. 4.7).

Kombinationer, hvor der kræves ekstra forsigtighed

* *Sedativa som benzodiazepiner eller beslægtede lægemidler*: Samtidig anvendelse af opioider og sedativa, såsom benzodiazepiner eller beslægtede lægemidler, kan øge risikoen for sedation, respirationsdepression, koma og død som følge af additiv CNS-hæmmende virkning. Dosis og behandlingsvarighed ved samtidig brug skal begrænses (se pkt. 4.4). Sådanne kombinationer skal undgås i tilfælde, hvor der er risiko for misbrug.
* *Andre hæmmere af det centrale nervesystem*: Andre opioidderivater (f.eks. methadon, analgetika og hostestillende midler), visse antidepressiva, sederende H1-receptor­antagonister, barbiturater, anxiolytika ud over benzodiazepiner, neuroleptika, clonidin og beslægtede stoffer. Sådanne kombinationer øger den hæmmende effekt på det centrale nervesystem. Den nedsatte agtpågivenhed kan gøre det farligt at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.
* *Opioidanalgetika*: Hos patienter, der får buprenorphin, kan administration af en ren opioidagonist gøre det svært at opnå adækvat analgesi. Risikoen for overdosering er også til stede ved rene agonister, især ved forsøg på at overgå buprenorphins partielle agonist-virkninger, eller når buprenorphins plasmakoncentration er faldende.
* *Naltrexon*: Dette er en opioidantagonist, der kan blokere buprenorphins farmakologiske virkning. Naltrexon kan fremkalde pludselige, forlængede og intense opioidabstinenssymptomer hos opioidafhængige patienter, som aktuelt behandles med buprenorphin. Hos patienter i behandling med naltrexon kan de tilsigtede terapeutiske virkninger ved administration af buprenorphin blokeres af naltrexon.
* CYP3A4-hæmmere: Der blev i et interaktionsstudie af buprenorphin og ketoconazol (en potent hæmmer af CYP3A4) set en øget Cmax og et øget AUC af buprenorphin (henholdsvis på ca. 50 % og 70 %) og i mindre grad af metabolitten norbuprenorphin. Patienter, der får sublinguale resoribletter med buprenorphin, skal monitoreres nøje, og en dosisreduktion kan blive nødvendig ved samtidig behandling med potente CYP3A4-hæmmere (f.eks. proteasehæmmere som ritonavir, nelfinavir eller indinavir, eller azolantimykotika som ketoconazol og itraconazol eller makrolidantibiotika).
* CYP3A4-induktorer: Samtidig anvendelse af CYP3A4-induktorer og buprenorphin kan nedsætte buprenorphins plasmakoncentration, hvilket potentielt kan medføre suboptimal behandling af opioidafhængighed med buprenorphin. Det anbefales at holde patienter, der får buprenorphin, under tæt overvågning, hvis der samtidig administreres enzyminduktorer (f.eks. phenobarbital, carbamazepin, phenytoin eller rifampicin). Dosis af enten buprenorphin eller CYP3A4-induktoren skal muligvis justeres tilsvarende.
* *MAO-hæmmere*: Mulig eksacerbation af virkningen af opioider, baseret på erfaringen med morfin.

*Serotonerge lægemidler:* 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).

* 1. **Graviditet og amning**

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af buprenorphin til gravide kvinder. Buprenorphin må kun anvendes under graviditet, hvis den potentielle fordel opvejer den potentielle risiko for fostret.

Mod slutningen af graviditeten kan buprenorphin fremkalde respirationsdepression hos det nyfødte barn, selv efter en kort behandlingsperiode. Længerevarende administration i de sidste 3 måneder af graviditeten kan forårsage et abstinenssyndrom hos det nyfødte barn (f.eks. hypertoni, neonatal tremor, neonatal agitation, myoklonus eller kramper). Syndromet er generelt forsinket fra adskillige timer til flere dage efter fødslen.

På grund af buprenorphins lange halveringstid bør neonatal monitorering i adskillige dage overvejes ved slutningen af graviditeten for at forebygge risikoen for respirationsdepression eller abstinenssyndrom hos nyfødte.

Amning

Buprenorphin og dets metabolitter udskilles i human mælk. Buprenorphin har vist sig at hæmme mælkeproduktionen hos rotter. Derfor er amning kontraindiceret og skal afbrydes under behandlingen med Bupretex (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Der foreligger ingen eller utilstrækkelige data om buprenorphins virkning på fertiliteten hos mennesker. Hos dyr er der ikke set nogen indvirkning på fertiliteten (se pkt. 5.3).

* 1. **Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

 Mærkning

Buprenorphin påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner, når det administreres til opioidafhængige patienter. Buprenorphin kan forårsage døsighed, svimmelhed eller nedsat tankevirksomhed, særligt i forbindelse med indledende behandling og dosisjustering. Hvis det indtages sammen med alkohol eller hæmmere af det centrale nervesystem, vil virkningen sandsynligvis være mere udtalt (se pkt. 4.4 og 4.5).

Patienterne skal advares mod at føre motorkøretøj eller betjene farlige maskiner, da der er risiko for, at buprenorphin påvirker deres evne til at udføre sådanne aktiviteter.

* 1. **Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigst indberettede bivirkninger var relateret til abstinenssymptomer (f.eks. insomni, hovedpine, kvalme og hyperhidrose) og smerter.

Bivirkningstabel

Tabel 1 viser en sammenfattende oversigt over:

* Bivirkninger, der blev indberettet fra pivotale, kliniske studier. Hyppigheden af nedenstående mulige bivirkninger er angivet i henhold til MedDRA-konventionen: meget almindelig (≥ 1/10); almindelig (≥ 1/100 til < 1/10); ikke almindelig (*≥*1/1.000 til < 1/100).
* De mest almindelige bivirkninger, der blev indberettet efter markedsføring. Hændelser, der forekom i mindst 1 % af indberetningerne fra sundhedspersonale, og som anses som forventelige, er inkluderet. Hyppigheden af hændelser, der ikke blev indberettet i pivotale studier, kan ikke estimeres og er anført som ikke kendt.

| **Tabel 1: Bivirkninger, der er observeret i pivotale kliniske studier og/eller fra erfaring efter markedsføring, anført efter organsystem** |
| --- |
| **Systemorgan-klasse** | **Meget almindelig** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Ikke kendt** |
| Infektioner og parasitære sygdomme |  | Bronkitis, infektion, influenza, pharyngitis, rhinitis |  |  |
| Blod og lymfesystem |  | Lymfadenopati |  |  |
| Immunsystemet |  |  |  | Anafylaktisk shock, angioødem |
| Metabolisme og ernæring |  | Nedsat appetit |  |  |
| Psykiske forstyrrelser | Insomni | Agitation, angst, depression, fjendtlighed, nervøsitet, paranoia, unormal tankevirksomhed | Hallucinationer | Lægemiddel-afhængighed |
| Nervesystemet | Hovedpine  | Svimmelhed, hypertoni, migræne, paræstesi, døsighed, synkope, tremor |  | Vertigo |
| Øjne |  | Tåresekretions-forstyrrelser, mydriasis |  |  |
| Hjerte |  | Palpitationer |  |  |
| Vaskulære sygdomme |  | Vasodilatation, ortostatisk hypotension |  |  |
| Luftveje, thorax og mediastinum |  | Hoste, dyspnø, gaben | Respirations-depression | Bronkospasmer |
| Mave-tarm-kanalen | Kvalme  | Mavesmerter, obstipation, diarré, mundtørhed, dyspepsi, gastrointestinale forstyrrelser, flatulens, tandsygdom, opkastning |  |  |
| Lever og galdeveje |  |  | Levernekrose, hepatitis |  |
| Hud og subkutane væv | Hyperhidrose | Udslæt |  |  |
| Knogler, led, muskler og bindevæv |  | Artralgi, rygsmerter, knoglesmerter, muskelspasmer, myalgi, nakkesmerter |  |  |
| Det reproduktive system og mammae |  | Dysmenoré |  |  |
| Nyrer og urinveje |  |  |  | Urinretention |
| Almene symptomer og reaktioner på administrations-stedet | Lægemiddelabstinenssyndrom, smerter | Asteni, brystsmerter, kulderystelser, utilpashed, perifere ødemer, pyreksi |  | Neonatalt abstinenssyn­drom |

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Følgende er et resumé af andre indberettede bivirkninger efter markedsføringen, der betragtes som alvorlige eller på anden måde bemærkelsesværdige:

Der er i tilfælde af intravenøs misbrug indberettet lokale reaktioner, som nogle gange er septiske (absces, cellulitis, og potentielt alvorlig akut hepatitis samt andre infektioner såsom pneumoni, endokarditis (se pkt. 4.4).

Hos patienter med symptomer på udtalt lægemiddelafhængighed kan initial administration af buprenorphin fremkalde abstinenssymptomer svarende til dem, der associeres med naloxon.

De mest almindelige tegn og symptomer på overfølsomhed omfatter udslæt, nældefeber og kløe. Tilfælde med bronkospasme, angioødem og anafylaktisk shock er indberettet (se pkt. 4.3).

Stigning i transaminaser, akut hepatitis, cytolytisk hepatitis, gulsot, hepatorenalt syndrom og hepatisk encefalopati er forekommet (se pkt. 4.4).

Der er indberettet neonatalt abstinenssyndrom blandt nyfødte af kvinder, der har fået buprenorphin under graviditeten. Syndromet kan være mildere end det, der ses med en ren µ-opioidagonist og kan være forsinket. Syndromets natur kan variere afhængigt af moderens brug af lægemidlet (se pkt. 4.6).

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)

* 1. **Overdosering**

Symptomer

 Respirationsdepression som følge af depression af centralnervesystemet er det primære symptom, der kræver intervention i tilfælde af overdosering, da det kan forårsage respirationsstop og dødsfald.

 Tidlige symptomer på overdosering kan også inkludere døsighed, amblyopi, miosis, hypotension, kvalme, opkastning og/eller taleforstyrrelser.

Behandling

 Der skal iværksættes generelle understøttende tiltag, herunder nøje monitorering af patientens respiratoriske og kardielle status. Der skal udføres symptomatisk behandling af respirationsdepression, efter at den intensive standardbehandling er iværksat. Det skal sikres, at patienten har frie luftveje, og at der etableres mekanisk eller kontrolleret ventilation. Patienten skal overføres til et sted med komplette genoplivningsfaciliteter.

 Det anbefales at bruge en opioidantagonist (dvs. naloxon), til trods for den beskedne effekt den måtte have i forbindelse med at modvirke de respiratoriske symptomer fra buprenorphin sammenlignet med dens effekt på opioider, der er komplette agonister. Den lange varighed af buprenorphins virkning skal tages i betragtning, når det vurderes, hvor længe der skal behandles for at modvirke effekterne af en overdosering. Naloxon kan elimineres hurtigere end buprenorphin, hvilket medfører, at tidligere kontrollerede symptomer på en overdosering med buprenorphin kan vende tilbage.

* 1. **Udlevering**

A§4 (kopieringspligtigt)

1. **FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**
2. **Terapeutisk klassifikation**

 ATC-kode: N 07 BC 01. Andre midler med virkning på nervesystemet, midler mod opioidafhængighed.

* 1. **Farmakodynamiske egenskaber**

Virkningsmekanisme

Buprenorphin er partielt en opioidagonist og partielt en opioidantagonist, der binder sig til µ- og κ-receptorer (my- og kappa-receptorer) i hjernen. Dets effekt i opioidvedlige­holdelsesbehandlingen skyldes dets langsomt reversible binding til µ-receptorerne, som over et længere tidsrum nedsætter den opioidafhængige patients behov.

Klinisk virkning og sikkerhed

Det er i kliniske farmakologiske studier af opiatafhængige forsøgspersoner påvist, at buprenorphin har en loftseffekt på en række parametre, herunder godt humør, "god effekt" og respirationsdepression.

* 1. **Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Når buprenorphin administreres peroralt, metaboliseres stoffet præsystemisk i leveren med N-dealkylering og glucurokonjugering i tyndtarmen og i leveren. Brugen af dette lægemiddel ad oral vej er derfor ikke hensigtsmæssig.

Den maksimale plasmakoncentration opnås 90 minutter efter sublingual administration, og sammenhængen mellem dosis og den maksimale koncentration er lineær ved doser mellem 2 mg og 16 mg.

Fordeling

Absorptionen af buprenorphin efterfølges af en hurtig fordelingsfase og en halveringstid på 2-5 timer.

Biotransformation og elimination

Buprenorphin metaboliseres oxidativt ved 14-N-dealkylering til N-desalkyl-buprenorphin (også kendt som norbuprenorphin) via cytochrom P450 CYP3A4 og ved glucurokonjugering af modermolekylet og den dealkylerede metabolit. Norbuprenorphin er en µ-agonist (my-agonist) med en svag reel aktivitet.

Elimineringen af buprenorphin er bi- eller trieksponentiel med en lang terminal elimineringsfase på 20-25 timer. Dette kan dels tilskrives reabsorbering af buprenorphin efter hydrolysering i tarmen af det konjugerede derivat og dels molekylets højlipofile natur.

Buprenorphin elimineres fortrinsvis via fæces ved udskillelse af de glucurokonjugerede metabolitter i galden (70 %). Resten elimineres via urinen.

Nedsat leverfunktion

Indvirkningen af nedsat leverfunktion på farmakokinetikken af buprenorphin og naloxon er blevet evalueret i et postmarketingstudie.

Tabel 2 opsummerer resultaterne fra et klinisk studie, hvor eksponeringen for buprenorphin blev fastlagt efter administration af en sublingual resoriblet med buprenorphin/naloxon 2,0 mg/0,5 mg hos raske forsøgsdeltagere og hos forsøgsdeltagere med forskellige grader af leverinsufficiens.

|  |
| --- |
| **Tabel 2: Indvirkning af leverinsufficiens på buprenorphins farmakokinetiske parametre efter administration af buprenorphin/naloxon (ændring i forhold til raske forsøgsdeltagere)** |
| **Farmako-kinetisk parameter** | **Mild leverinsufficiens****(Child-Pugh-klasse A)****(n=9)** | **Moderat leverinsufficiens****(Child-Pugh-klasse B)****(n=8)** | **Svær leverinsufficiens****(Child-Pugh-klasse C)****(n=8)** |
| **Buprenorphin** |
| Cmax | 1,2-folds stigning | 1,1-folds stigning | 1,7-folds stigning |
| AUClast | Som kontrolværdi | 1,6-folds stigning | 2,8-folds stigning |

Overordnet set var plasmaeksponeringen for buprenorphin cirka 3-foldigt forøget hos patienter med svær leverinsufficiens.

* 1. **Prækliniske sikkerhedsdata**

 Buprenorphins akutte toksicitet blev bestemt hos mus og rotter efter peroral og parenteral administration. Medianen af de letale doser (LD50) hos mus var 26, 94 og 261 mg/kg ved henholdsvis intravenøs, intraperitoneal og peroral administration. LD50-værdierne hos rotter var 35, 243 og 600 mg/kg ved henholdsvis intravenøs, intraperitoneal og peroral administration.

Når beagler fik kontinuert subkutan dosering i én måned, rhesusaber peroral dosering i én måned, og rotter og bavianer intramuskulær dosering i 6 måneder, forårsagede buprenorphin bemærkelsesværdigt lave vævs- og biokemiske toksiciteter.

Det blev ud fra teratologistudier hos rotter og kaniner konkluderet, at buprenorphin ikke er embryotoksisk eller teratogent, og det har ikke nogen udtalte effekter på fravænnings­potentialet. Der var ingen skadelige effekter på rotters fertilitet eller generelle reproduktionsfunktion. Ved den højeste intramuskulære dosis (5 mg/kg/dag) havde mødrene dog noget besvær med fødslen, og der var en høj neonatal mortalitet.

Hos hunde opstod der minimal til moderat galdegangshyperplasi med ledsagende peribiliær fibrose efter peroral administration af en dosis på 75 mg/kg/dag i 52 uger.

1. **FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**
	1. **Hjælpestoffer**

 Citronsyre, vandfri

Lactosemonohydrat

Mannitol

Natriumcitrat

Natriumstearylfumarat

Prægelatineret stivelse (majs)

* 1. **Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

* 1. **Opbevaringstid**

 18 måneder.

* 1. **Særlige opbevaringsforhold**

 Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

* 1. **Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Blister.

* 1. **Regler for destruktion og anden håndtering**

 Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

 2care4 ApS

 Stenhuggervej 12

 6710 Esbjerg V

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

 62925

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 30. september 2019

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 3. september 2020