

 15. november 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Norvipren, sublinguale resoribletter**

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

 26979

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Norvipren

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

200 mikrogram

Hver tablet indeholder 200 mikrogram (0,2 mg) buprenorphin (som buprenorphin­hydrochlorid).

*Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på*

Hver tablet indeholder 42,7 mg lactose (som monohydrat).

400 mikrogram

Hver tablet indeholder 400 mikrogram (0,4 mg) buprenorphin (som buprenorphin­hydrochlorid).

*Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på*

Hver tablet indeholder 42,5 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Sublinguale resoribletter

200 mikrogram

Hvid til næsten hvid, rund, biplan tablet med facet (diameter cirka 5,00 mm).

400 mikrogram

Hvid til næsten hvid, rund, biplan tablet med facet og præget med et hak på den ene side (diameter cirka 5,00 mm).

Formålet med delekærven er ikke at kunne brække tabletten over.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

 Norvipren anvendes som et stærkt analgetikum til lindring af svære smerter, f.eks. efter kirurgiske indgreb eller læsioner, myokardieinfarkt og ved cancer.

Norvipren er IKKE indiceret til behandling af hovedpine, tandpine, migræne eller andre tilstande der medfører smerter, som kan behandles ved brug af perifert aktive analgetika og/eller spasmolytika.

**4.2 Dosering og administration**

 **Dosering**

Voksne

Doseringen af Norvipren skal generelt tilpasses smerternes intensitet og patientens individuelle følsomhed.

Hos patienter med en legemsvægt på over 45 kg er den anbefalede enkeltdosis på 1-2 Norvipren 200 mikrogram (0,2 mg) resoribletter, sublinguale, eller 1 Norvipren 400 mikrogram (0,4 mg) resoriblet, sublingual.

Effekten indsætter generelt inden for 30 minutter efter sublingual administration.

Den gennemsnitlige effektvarighed er 6-8 timer.

Om nødvendigt kan der hver 6.-8. time administreres 1-2 Norvipren 200 mikrogram (0,2 mg) resoribletter, sublinguale, eller 1 Norvipren 400 mikrogram (0,4 mg) resoriblet, sublingual.

I tilfælde af svære kroniske smerter skal dosis af Norvipren justeres efter smerternes intensitet og administreres regelmæssigt efter et fast doseringsskema, der stemmer overens med effektvarigheden.

Børn

Patienter med en legemsvægt på mere end 37,5 kg og som er i stand til at indtage en sublingual resoriblet kan starte behandlingen med en enkeltdosis på 1 Norvipren resoriblet, sublingual, om nødvendigt hver 6.-8. time.

Buprenorphin må ikke anvendes hos børn, der vejer mindre end 37,5 kg.

Norvipren 400 mikrogram bør ikke bruges til børn.

Nedsat nyrefunktion

Forsigtighed anbefales hos patienter med svær nyreinsufficiens (kreatininclearance <30 ml/min).

Nedsat leverfunktion

Buprenorphin metaboliseres i leveren. Intensiteten og varigheden af dets virkning kan derfor påvirkes hos patienter med svækket leverfunktion. Derfor anbefales det at foretage passende dosisjustering i denne patientgruppe.

Buprenorphin er kontraindiceret hos patienter med alvorligt nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3).

Administration

De sublinguale resoribletter lægges under tungen, hvor de vil blive opløst inden for 5-10 minutter. I tilfælde af at slimhinderne i munden er meget tørre kan opløsningsprocessen fremskyndes med et par dråber væske.

De sublinguale resoribletter må ikke suttes, tygges eller synkes.

I begyndelsen af behandlingen skal ambulante patienter hvile under og 1-2 timer efter administration af Norvipren.

*Behandlingsmål og seponering*

Før behandling med Norvipren påbegyndes, bør en behandlingsstrategi, herunder behandlingsvarighed og behandlingsmål, samt en plan for afslutning af behandlingen, aftales med patienten i overensstemmelse med smertebehandlingsretningslinjerne. Under behandlingen bør der være hyppig kontakt mellem lægen og patienten for at evaluere behovet for fortsat behandling, overvejelse om seponering og justering af dosis efter behov. Når en patient ikke længere har brug for behandling med Norvipren, 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 pkt. 4.4).

Behandlingsvarighed

Norvipren må ikke anvendes i længere tid end absolut nødvendigt. Hvis der er behov for langvarig smertekontrol, anbefales det, at der med regelmæssige og hyppige intervaller (hvis relevant med pauser i administrationen) foretages en revurdering af, om Norvipren fortsat skal administreres, og i så fald ved hvilken dosering.

For nuværende foreligger der ikke tilstrækkelig klinisk erfaring med langvarig brug af buprenorphin hos børn.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof, centralt aktive analgetika eller over for et eller flere af hjælpestofferne (anført i pkt. 6.1).
* Opioidafhængige patienter og brug til substitutionsbehandling.
* Svær respirationsinsufficiens.
* Svær leverinsufficiens.
* Patienter, der får samtidig behandling med MAO-hæmmere, eller som har fået sådanne inden for de sidste 2 uger (se pkt. 4.5).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Respirationsdepression

Som med andre potente kraftige opioider, kan der forekomme klinisk signifikant respirationsdepression inden for det anbefalede dosisinterval hos patienter, der får terapeutiske doser af buprenorphin. Buprenorphin bør anvendes med forsigtighed hos patienter med nedsat respirationsfunktion (f.eks. kronisk obstruktiv lungesygdom, astma, cor pulmonale, nedsat respirationsreserve, hypoksi, hyperkapni eller allerede eksisterende respirationsdepression). Der bør udvises særlig forsigtighed, hvis buprenorphin administreres til patienter, der får eller for nylig har fået lægemidler med CNS-/respirations­­hæmmende virkning. Patienter med de ovennævnte fysiske og/eller farmakologiske risikofaktorer, bør overvåges og dosisreduktion bør overvejes.

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

Samtidig brug af Norvipren og beroligende lægemidler som benzodiazepiner eller beslægtede stoffer kan medføre sedation, respirationsdepression, koma og død. På grund af disse risici bør samtidig behandling med disse beroligende lægemidler reserveres til patienter, for hvem der ikke er alternative behandlingsmuligheder. Hvis der træffes beslutning om at ordinere Norvipren samtidig med beroligende lægemidler, skal den laveste effektive dosis anvendes, og behandlingstiden skal være så kort som muligt.

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

Serotoninsyndrom

Samtidig administration af 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.

Tolerance og opioidmisbrug (misbrug og afhængighed)

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

Afhængighed

Buprenorphin er en partiel agonist på μ-opioid-receptoren, og kronisk administration skaber opiodafhængighed. Buprenorphin har visse opioide egenskaber, der kan lede til en opioid-lignende eufori.

Dyreforsøg og klinisk erfaring har vist, at buprenorphin kan skabe afhængighed, men på et lavere niveau end en komplet agonist (f.eks. morfin).

Det frarådes at seponere behandlingen brat, da dette kan resultere i et seponeringssyndrom, eventuelt med forsinket indtræden. Seponeringsymptomer inkluderer agitation, angsttilstande, nervøsitet, insomni, hyperkinesi, tremor og gastrointestinale gener.

Buprenorphin skal anvendes til lindring af smerter og ikke som forebyggende behandling.

Hos følsomme patienter kan afhængighed føre til selvadministration af lægemidlet, selvom smerten ikke længere eksisterer. Patienter må ikke tage en højere dosis buprenorphin end den, der er ordineret af deres læge, og patienterne bør på det kraftigste opfordres til at konsultere deres læge, hvis de for tiden tager anden receptpligtig medicin, eller der er ordineret medicin til fremtidig brug.

Brug hos opioidafhængige patienter

Buprenorphin kan fremkalde seponeringssyndrom hos opioidafhængige patienter, som anvender komplette opioidagonister som f.eks. methadon eller heroin. Der skal ligeledes udvises forsigtighed ved ordinering af buprenorphin som analgetikum til narkotikamisbrugere, eller til patienter med opioidafhængighed i anamnesen.

Mindre euforiske effekter er set i mennesker. Dette kan, til en vis grad, resultere i misbrug. Det nuværende niveau af opioidafhængighed skal vurderes hos patienter med opioidafhængighed eller –misbrug i anamnesen, før der iværksættes behandling med buprenorphin.

Der er rapporteret om omdirigering af buprenorphin. Med omdirigering menes der, at buprenorphin bliver indført på det illegale marked af enten patienter eller andre personer, der kommer i besiddelse af lægemidlet ved at stjæle det fra patienter eller apoteker. Denne omdirigering kan betyde, at der kommer nye misbrugere, der tager buprenorphin som deres primære misbrugsstof, hvilket medfører risici i form af overdosering, spredning af blodbårne virusinfektioner og respirationsdepression.

Nedsat leverfunktion

Indvirkningen af leverinsufficiens på buprenorphins farmakokinetik er blevet undersøgt i et postmarketing-studie. Da buprenorphin i høj grad metaboliseres i leveren, blev der set øgede plasmaniveauer af buprenorphin hos patienter med moderat og svær leverinsufficiens. Patienter bør monitoreres for tegn og symptomer på toksicitet eller overdosering som følge af øgede niveauer af buprenorphin. Buprenorphin bør anvendes med forsigtighed hos patienter med moderat leverinsufficiens. Buprenorphin er kontraindiceret hos patienter med svær leverinsufficiens (se pkt. 4.3).

Buprenorphin har, ligesom andre opioider, vist sig at øge trykket i galdekanalen, hvorfor der er behov for forsigtighed hos patienter med galdevejsproblemer.

Nedsat nyrefunktion

Renal elimination kan være forlænget eftersom 30% af den administrerede dosis elimineres via nyrerne. Metabolitter af buprenorphin akkumuleres hos patienter med nyresvigt. Forsigtighed tilrådes ved dosering af patienter med svær nyreinsufficiens (kreatinin-clearance < 30 ml/min).

Kardiovaskulære virkninger

Buprenorphin kan forårsage en let reduktion i pulsfrekvens og blodtryk hos nogle patienter.

I lighed med andre opioider kan buprenorphin frembringe ortostatisk hypotension hos ambulante patienter.

Hovedtraumer og øget intrakranielt tryk

Opioider kan øge cerebrospinalvæsketrykket og skal derfor anvendes med forsigtighed hos patienter med hovedtraumer, intrakranielle læsioner og andre omstændigheder, hvor cerebrospinaltrykket kan blive øget. Da buprenorphin også kan forårsage miosis og forandringer i bevidsthedsniveauet, kan den kliniske forløb af patienter med hovedtraumer blive maskeret og evalueringen af deres tilstand kan være besværlig.

Akutte mavetilstande

Som med andre µ-opioid-receptoragonister kan administration af buprenorphin tilsløre diagnosen eller det kliniske forløb hos patienter med akutte mavetilstande.

**Generelle advarsler om administration af opioider**

Buprenorphin bør anvendes med forsigtighed ved

* Myksødem eller hypothyreoidisme.
* Binyreinsufficiens (såsom Addisons sygdom).
* CNS-depression eller koma.
* Toksisk psykose.
* Prostatahypertrofi eller urinrørsforsnævring.
* Akut alkoholisme.
* Delirium tremens.
* Kyphoscoliosis med luftvejsforsnævring
* Myasthenia gravis.
* Ældre eller svækkede patienter eller patienter, der for nyligt er blevet behandlet med narkotiske analgetika.

Baseret på erfaringerne med morfin kan samtidig brug af MAO-hæmmere muligvis forstærke opioidvirkningen (se pkt. 4.5).

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.

Brug af Norvipren kan resultere i positive resultater i forbindelse med dopingtest. Misbrug af Norvipren til dopingformål kan være sundhedsskadeligt.

Dette lægemiddel indeholder lactose og natrium.

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

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. resoriblet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

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

 Brug af visse generelle anæstetika, såsom halothan, og andre lægemidler kan forårsage hepatisk perfusion, hvorved hastigheden af den hepatiske elimination af buprenorphin kan reduceres. Da leveren varetager en relativ stor del (~70 %) af den samlede clearance af buprenorphin, kan det være nødvendigt med lavere startdoser og forsigtig dosistitrering hos patienter, der samtidig får halothan (se pkt. 4.4).

Buprenorphin skal anvendes med forsigtighed ved samtidig behandling med:

Alkohol eller medicin indeholdende alkohol

Buprenorphin bør ikke indtages samtidig med alkohol eller medicin indeholdende alkohol. Alkohol øger buprenorphins sedative virkning (se også pkt. 4.7).

Beroligende lægemidler så som benzodiazepiner eller beslægtede lægemidler

Samtidig brug af opioider med beroligende lægemidler så som benzodiazepiner eller beslægtede lægemidler øger risikoen for sedation, respirationsdepression, koma og død på grund af en additiv CNS-depressiv effekt. Dosis og varighed af samtidig brug bør begrænses (se pkt. 4.4).

Andre hæmmere af det centrale nervesystem

Den hæmmende virkning på centralnervesystemet øges ved samtidig brug af buprenorphin og andre CNS-hæmmende lægemidler. Det nedsatte opmærksomhedsniveau kan gøre det farligt at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Eksempler på CNS-hæmmende lægemidler omfatter andre opioidderivater (f.eks. methadon, analgetika og hostestillende midler), bedøvende midler, phenothiazin, andre beroligende midler, sederende hypnotika, visse antidepressiva, sederende H1-receptorantagonister, barbiturater, anxiolytika ud over benzodiazepiner, neuroleptika, antikolinergika, clonidin og beslægtede stoffer. Samtidig brug af buprenorphin med gabapentinoider (gabapentin og pregabalin) kan resultere i respirationsdepression, hypotension, dyb sedation, koma eller død (se pkt. 4.4).

Samtidig administration af buprenorphin med antikolinergika eller medicin med antikolinerg virkning (f.eks. tricykliske antidepressiva, antihistaminer, antipsykotika, muskelafslappende midler, anti-Parkinson lægemidler kan resultere i øgede antikolinerge bivirkninger.

Naltrexon

Opioidantagonisten naltrexon kan modvirke den farmakologiske virkning af buprenorphin.

Hos patienter, der har udviklet fysisk afhængighed af buprenorphins virkninger, bør samtidig administration med Naltrexon undgås på grund af de potentielle interaktioner, som forhindrer de tiltænkte analgetiske virkninger af buprenorphin og patienter kan opleve et pludseligt frembrud af opioidseponeringseffekter.

Andre opioide analgetika

Den analgetiske virkning af komplette opioidagonister kan formindskes kompetitivt af den partielle agonist buprenorphin. Hos patienter, der har udviklet fysisk afhængighed af komplette opioidagonister, kan administration af den partielle agonist buprenorphin udløse seponeringssymptomer (se pkt. 4.4).

CYP3A4-hæmmere

Da buprenorphin-metaboliseres via CYP3A4-isozymet, kan samtidig administration af midler, der hæmmer CYP3A4-aktivitet, forårsage nedsat clearance af buprenorphin. En interaktionsundersøgelse med buprenorphin og ketoconazol viste øgede koncentrationer af buprenorphin og norbuprenorphin. Patienter, der får buprenorphin sammen med hæmmere af CYP3A4såsom makrolide antibiotika (f.eks. erythromycin), azol-antimykotika (f.eks. ketoconazol), gestoden, triacetyloleandomycin eller HIV-proteasehæmmerne (f.eks. ritonavir, indinavir, saquinavir og atazanavir), bør overvåges nøje. Der bør udvises forsigtighed ved administration af buprenorphin til patienter, der får sådanne lægemidler, og om nødvendigt skal dosisjusteringer overvejes.

CYP3A4-induktorer

CYP3A4-induktorer (f.eks. phenobarbital, rifampicin, carbamazepin og phenytoin) inducerer metabolisme og kan forårsage øget clearance af buprenorphin. Der bør udvises forsigtighed ved administration af buprenorphin til patienter, der får sådanne lægemidler, og om nødvendigt skal dosisjusteringer overvejes.

Monoaminooxidase-hæmmere (MAO-hæmmere)

Mulig forstærket effekt af opioider, baseret på erfaringerne med morfin (se pkt. 4.4).

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).

Phenprocoumon

Der er rapporteret om en formodet interaktion mellem buprenorphin og phenprocoumon, der resulterede i purpura.

Til dato er der ikke set nogen nævneværdig interaktion med kokain.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af buprenorphin til gravide.

I slutningen af graviditeten kan høje doser, selv i en kort periode, fremkalde respirations­depression hos den nyfødte.

Under de seneste tre måneder af graviditeten kan vedvarende anvendelse af buprenorphin forårsage abstinenssymptomer hos den nyfødte.

Buprenorphin må kun anvendes under graviditeten på tvingende indikation efter en nøje opvejning af mulige risici og forventede fordele. I så tilfælde er det vigtigt, at lægen holder den gravide kvinde, fosteret og det nyfødte barn under tæt monitorering.

Amning

Buprenorphin og dets metabolitter udskilles i human mælk. Buprenorphin bør ikke anvendes i ammeperioden.

Fertilitet

Der foreligger ingen menneskelige data vedrørende fertilitet. Der er ikke observeret uønskede virkninger på fertilitet eller generelt reproduktionspotentiale hos rotter (se pkt. 5.3).

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

Mærkning

Norvipren kan i forbindelse med alkohol eller andre centralt virkende stoffer, herunder nerveberoligende midler, sedativa og hypnotika, påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner i væsentlig grad.

**4.8 Bivirkninger**

Oversigt over sikkerhedsprofilen

De bivirkninger, der blev indberettet med hyppigheden ’meget almindelig’ i kliniske studier, var sedation, vertigo, svimmelhed og kvalme.

Tabel over bivirkninger

Vurderingen af bivirkninger er baseret på følgende definition på hyppighed:

Meget almindelig (≥ 1/10)

Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)

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

Sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000)

Meget sjælden (< 1/10.000)

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

**Tabel 1**. Bivirkninger observeret i kliniske pivotalstudier og/efter markedsføringen

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **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)** | **Ikke kendt** |
| Immunsystemet |  |  |  | Overfølsomhed | Anafylaktisk shock1 |
| Metabolisme og ernæring |  |  |  | Nedsat appetit |  |
| Psykiatriske lidelser |  |  | KonfusionEuforiDesorienteringNervøsitetDepressionPsykose HallucinationDepersonalisa­tion | DysforiAgitation | Afhængighed |
| Nervesystemet | SedationSvimmelhedTræthedSøvnløshed | Hovedpine | DysartriParæstesiKomaTremorUdmattelseSløret taleManglende muskelkoordina­tion | KrampeNedsat koordinations­evne | Somnolens |
| Øjne |  | Miosis | Sløret synDiplopiSynssvækkelseKonjunktivitis |  |  |
| Øre og labyrint | Vertigo |  | Tinnitus |  |  |
| Hjerte |  |  | TakykardiBradykardiCyanoseAtrioventriku-lært blok af anden grad |  |  |
| Vaskulære sygdomme |  | Hypotension | HypertensionBleghed |  |  |
| Luftveje, thorax og mediastinum |  | Hypoventila­tion | DyspnøApnø |  | Respirations-depressionBronkospas­me |
| Mave-tarm-kanalen | Kvalme | Opkastning | MundtørhedObstipationDyspepsiFlatulens | Diarré | Tandkaries |
| Hud og subkutane væv |  | Hyperhidrose | KløeUdslæt | Nældefeber | Angioneuro-tisk ødem1 |
| Nyrer og urinveje |  |  | VandladningsforstyrrelserUrinretention |  |  |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet |  |  | AstheniTræthedUtilpashedRødme af huden |  | Manglende effekt af lægemidletLægemiddel-interaktion |

1 Bivirkninger, der er indberettet efter markedsføringen med en hyppighed under 1 %, men som er medtaget, fordi de er alvorlige.

Der er desuden rapporteret om følgende bivirkninger i forbindelse med brug af buprenorphin som substitutionsbehandling:

*Nervesystemet:* Insomni, søvnløshed.

*Hjerte:* Besvimelse, blodtryksfald.

*Luftveje, thorax og mediastinum:* Respirationsdepression.

*Lever og galdeveje:* Levernekrose og hepatitis.

Der kan opstå kredsløbsforstyrrelser ved indledende brug af buprenorphin.

Der kan forekomme lokal irritation i mundens slimhinder (der i nogle tilfælde udvikler sig til mundsår og hæmoragisk diatese) efter brug af buprenorphin.

Afhængighed

Gentagen brug af Norvipren 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 pkt. 4.4).

Hos opioidafhængige patienter kan den første administration af buprenorphin resultere i seponeringssymptomer, der ligner dem, der ses efter brug af naloxon.

Sikkerhedsprofilen af buprenorphin er sammenlignelig hos børn og voksne.

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

**4.9 Overdosering**

Buprenorphin synes at have en bred sikkerhedsmargin på grund af sine egenskaber som partiel opioidagonist/antagonist.

Selv doser inden for det terapeutiske område kan medføre alvorlig forgiftning (intoksikation) hos overfølsomme personer (særligt børn).

Selvom buprenorphins antagonistaktivitet viser sig ved doser, der ligger noget over det anbefalede terapeutiske område, kan doser inden for det anbefalede terapeutiske område i visse tilfælde forårsage signifikant respirationsdepression (se pkt. 4.4).

Symptomer

Symptomerne på overdosering af buprenorphin er karakteriseret af tegn såsom "fremmedfølelse", nedsat koncentrationsevne, søvnighed og (muligvis) svimmelhed, når personen rejser sig op. Andre symptomer på overdosering omfatter miosis, sedation, hypotension, respirationsdepression (reduceret respirationshastighed og/eller respirationsvolumen, Cheyne-Stokes’ respiration, cyanosis), ekstrem søvnighed, bevidsthedsforstyrrelser inklusive koma i ekstreme tilfælde, slaphed i skeletmuskulaturen, fugtig og kold hud og bradykardi.

Der kan forekomme kvalme og opkastning. Det alvorligste symptom, som kræver indgreb, er respirationsdepression, som kan føre til respirationsophør og død.

Behandling

I tilfælde af en overdosis skal der iværksættes almen understøttende behandling, herunder nøje overvågning af patientens respirations- og hjertestatus. Der skal iværksættes symptomatisk behandling af respirationsdepression efter en standardmæssig intensivbehandling. Det skal tilsikres, at der er åbne luftveje samt assisteret eller kontrolleret ventilation. Patienten bør overføres til faciliteter, hvor der er adgang til komplet genoplivningsudstyr. Hvis patienten kaster op, skal der drages omsorg for at forhindre aspiration af opkastet.

Det anbefales at anvende en opioidantagonist (dvs. naloxon) til trods for, at den kan have beskeden virkning på de buprenorphinforårsagede respirationssymptomer sammenlignet, med dens virkning på komplette opioidagonister. Da naloxon ikke nødvendigvis kan reversere den buprenorphinforårsagede respirationsdepression, bør den primære behandling af overdosering bestå i genoprettelse af tilstrækkelig ventilation, om nødvendigt med mekanisk assisteret respiration.

Der bør tages højde for buprenorphins lange virkningsvarighed, når det skal besluttes hvor længe, det er nødvendigt at give behandling for at reversere virkningerne af en overdosis. Naloxon kan cleares hurtigere end buprenorphin, hvorved overdoseringssymptomer, der hidtil har været under kontrol, kan vende tilbage. Det kan være nødvendigt at administrere høje doser, enten som gentagen bolus eller infusion (for eksempel startende med en intravenøs bolus-indgift på 1-2 mg). Når der er opnået en tilstrækkelig antagonistisk effekt, befales det at indgive naloxon via infusion for at opretholde konstante plasmaniveauer af naloxon.

**4.10 Udlevering**

A§4 (kopieringspligtigt)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

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

Buprenorphin er et potent og centralt aktivt analgetikum med opioidagonistiske og opioidantagonistiske egenskaber. Den analgetiske effekt kan tilskrives interaktion med specifikke opioidreceptorer (særligt µ-receptorer) i centralnervesystemet. Den lange effektvarighed (6-8 timer) skyldes, at buprenorphin dissocieres langsomt fra receptorerne, og at morfinantagonister kun i begrænset omfang modvirker effekterne, idet buprenorphin har høj affinitet for receptoren.

Buprenorphin kan medføre et fald (eller i sjældne tilfælde en stigning) i hjertefrekvensen og i blodtrykket, ligesom det har hostestillende og respirationsdeprimerende effekter.

Hvis buprenorphin administreres efter rene opioidagonister, kan dets antagonistiske effekter, afhængigt af den administrerede dosis, manifestere sig i form af svækkede eller ophævede effekter af agonisterne, f.eks. morphin.

Smertestillende effekt indtræder indenfor 30 minutter efter sublingual anvendelse, og virkningen varer mindst 4 timer.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Buprenorphin absorberes godt efter sublingual administration. De analgetiske effekter indsætter ca. 30 minutter efter sublingual administration. Den maksimale effekt opnås efter 60-120 minutter og varer ved i 6-8 timer.

De maksimale plasmakoncentrationer nås inden for ca. 200 minutter efter sublingual administration.

Fordeling

Efter intravenøs injektion af buprenorphin falder plasmakoncentrationerne hurtigt i den indledende fase med en halveringstid på 2-5 minutter (distributionsfase). 10 minutter efter i.m. injektion er koncentrationerne af det aktive stof de samme som efter i.v. injektion. Hos mennesker bindes 96 % af buprenophin-dosen til plasmaproteiner, særligt til α- og β-globuliner. Det er derfor usandsynligt, at proteinbindingen af antikoagulantia (bindes til albumin) påvirkes.

*Udskillelse i cerebrospinalvæsken*

Buprenorphin passerer blod-hjerne-barrieren og kan spores i alle hjernedele. Koncentrationen er højest i hypofysen og lavere i cerebellum og rygmarven.

*Udskillelse i placenta*

Det er blevet påvist i forsøg med drægtige rotter, at buprenorphin passerer placenta­barrieren. I den tidlige drægtighedsperiode svarer koncentrationerne af buprenorphin i fostervævet til de maternelle plasmaniveauer. Når drægtigheden skrider frem, kan der i nogle tilfælde også påvises buprenorphin i fosterets mave-tarm-kanal.

Først umiddelbart inden fødslen er fosterets lever i stand til at metabolisere buprenorphin, og stoffet kan så findes i form af derivater i fosterets mave-tarm-kanal.

*Udskillelse i modermælk*

Det er blevet påvist i forsøg med rotter, at buprenorphin udskilles i human mælk.

Biotransformation og elimination

Buprenorphin metaboliseres i leveren. Metaboliseringen foregår i to faser: fase 1 (N-dealkylering) og fase 2 (O- og/eller N-glukoronidering).

Uomdannet buprenorphin og dets metabolitter udskilles også via galdevejene.

Eliminationen sker inden for 7 dage, hovedsageligt via fæces, selvom 27 % af dosen udskilles via urinen.

Mens der hovedsageligt findes uomdannet buprenorphin i fæces, findes der primært glukuronidderivater af buprenorphin og N-dealkylbuprenorphin i urinen. Den langsomme fækale udskillelse tyder på, at buprenorphin undergår enterohepatisk cirkulation.

Den terminale halveringstid er ca. 3 timer. Den terminale halveringstid efter i.m. administration er også 3 timer.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

På grund af den vedvarende receptorbinding korrelerer de farmakodynamiske virkninger ikke med blodkoncentrationer eller eliminationshalveringstiden for buprenorphin.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

 Hos rotter fandtes der ingen utilsigtede virkninger på fertiliteten eller den generelle reproduktionsfunktion. Der er dog rapporteret om evidens for føtotoksiske effekter og øget forekomst af fostertab efter implantering i forsøg med rotter og kaniner.

I forsøg med rotter er der påvist nedsat intrauterin væksthastighed, forsinket udvikling af visse neurologiske funktioner samt høj forekomst af peri- og postnatal mortalitet hos afkommet, når moderdyrene var blevet behandlet i drægtigheds-/dieperioden. Der er evidens for, at problemer med fødslen og nedsat mælkeproduktion var medvirkende til disse effekter. Der blev ikke set tegn på embryotoksicitet eller teratogene effekter hos rotter og kaniner.

I in vitro- og in vivo-forsøg, hvor buprenorphins mutagene potentiale blev undersøgt, blev der ikke observeret nogen klinisk relevante effekter.

I langvarige forsøg med rotter og mus blev der ikke set evidens for et carcinogent potentiale, der var relevant for mennesker.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

 Citronsyre, vandfri

Lactosemonohydrat

Mannitol

Natriumcitrat

Natriumstearylfumarat

Majsstivelse, pregelatineret

**6.2 Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 18 måneder.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

 Blisterpakning af PVC/PVDC/aluminium.

Pakningsstørrelser: 7, 10, 20, 24, 28, 30, 48, 50 og 70 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

 Sandoz A/S

Edvard Thomsen Vej 14

2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 200 mikrogram: 46124

 400 mikrogram: 46125

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 31. august 2011

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 15. november 2024