

1. LEGEMIDLETS NAVN

Buprenorphine Orifarm 2 mg sublingvaltablett

Buprenorphine Orifarm 8 mg sublingvaltablett

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Buprenorfinhydroklorid tilsvarende buprenorfin 2 mg eller 8 mg.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Sublingvaltablett 2 mg: laktose 19 mg

Sublingvaltablett 8 mg: laktose 76 mg

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Sublingvaltablett.

Off-white, ovale, biplane sublingvaltabletter.

2 mg er merket "B2" på den ene siden.

8 mg er merket "B8" på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Substitusjonsbehandling ved opioidavhengighet, som en del av medisinsk, sosial og psykologisk behandling.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen med buprenorfin sublingvaltabletter er beregnet på voksne og barn over 15 år som har akseptert behandling for stoffavhengighet.

Forholdsregler som må tas før oppstart

Før behandlingen startes skal det tas hensyn til hvilken type opioidavhengighet (lang- eller korttidsvirkende opioid), hvor lenge det er siden forrige gang opioider ble brukt, og graden av opioidavhengighet. For å unngå fremskyndet seponering bør oppstart med Buprenorphine Orifarm gjøres når objektive og tydelige tegn på abstinens er åpenbare, f.eks. over 12 poeng på Clinical Opioid Withdrawal Scale (COWS).

For opioidavhengige stoffmisbrukere som ikke har gjennomgått abstinens:

- Når behandlingen starter skal den første dosen med Buprenorphine Orifarm tas når tegn på abstinenssymptomer oppstår, men ikke mindre enn 6 timer etter pasientens siste inntak av opioider (f. eks. heroin eller korttidsvirkende opioider).

For pasienter som får metadon:

- Før oppstart av buprenorfinbehandling skal metadondosen reduseres til maksimalt 30 mg/døgn. Buprenorfin kan utløse abstinenssymptomer hos pasienter som er avhengige av metadon. Den

første dosen med Buprenorphine Orifarm skal tas når tegn på abstinens oppstår, men ikke mindre enn 24 timer etter pasientens siste inntak av metadon, pga. metadons lange halveringstid.

Før oppstart av behandlingen anbefales det å gjøre baseline leverfunksjonstester og dokumentasjon av viral hepatittstatus. Pasienter som tester positivt for viral hepatitt, som samtidig behandles med andre legemidler (se pkt. 4.5) og/eller som har en leverfunksjonsforstyrrelse, har en risiko for akselerert leverskade. Regelmessige kontroller av leverfunksjonen anbefales (se pkt. 4.4).

Dosering

Oppstart av behandling:

Den anbefalte startdosen er 0,8 - 4 mg buprenorfin som en enkelt daglig dose. Et tillegg på 2 - 4 mg buprenorfin kan gis på dag 1 avhengig av pasientens behov.

Andre legemidler med buprenorfin er tilgjengelig i 0,4 mg styrke, noe som muliggjør en initial dose på 0,8 mg.

Dosejustering og vedlikehold:

Buprenorphinedosen bør økes suksessivt i samsvar med den kliniske respons hos den enkelte pasient og bør ikke overskride en døgndose på 24 mg. Dosen titreres etter en kontinuerlig vurdering av pasientens kliniske og psykologiske status og skal gjøres i trinn på 2-8 mg. Vanligvis er en vedlikeholdsdose på 8-16 mg tilstrekkelig.

Ved start av behandlingen anbefales daglig utdeling av buprenorfin. Etter stabilisering kan man eventuelt gi en pålitelig pasient Buprenorphine Orifarm tilstrekkelig til flere dagers behandling. Det anbefales at mengden Buprenorphine Orifarm begrenses til 7 dagers behandling eller ifølge lokale retningslinjer.

Dosering sjeldnere enn daglig:

Etter at en tilfredsstillende stabilisering er oppnådd kan doseringsfrekvensen av buprenorfin reduseres til annenhver dag. Pasienten tar da det dobbelte av den individuelt titrerte daglige dosen. En pasient som f. eks. er stabilisert på den daglige dosen 8 mg, kan isteden få 16 mg annenhver dag, og være dosefri annenhver dag. Dosen gitt i løpet av en dag bør imidlertid aldri overstige 24 mg. Etter at en tilfredsstillende stabilisering er oppnådd, kan doseringsfrekvensen av buprenorphine hos noen pasienter reduseres til 3 ganger per uke (f. eks. mandag, onsdag og fredag). Dosene på mandagen og onsdagen skal da være to ganger den individuelt titrerte daglige dosen, og fredagsdosen skal da være tre ganger den individuelt titrerte daglige dosen. Ingen dose tas de andre dagene. Dosen gitt i løpet av en dag bør imidlertid aldri overstige 24 mg. Dette regimet passer derfor ikke for pasienter som trenger en titrert daglig dose på > 8 mg.

Dosereduksjon og avslutning av behandling:

Etter at en tilfredsstillende stabilisering er oppnådd, og dersom pasienten samtykker, kan dosen gradvis reduseres til en lavere vedlikeholdsdose og i noen tilfeller kan behandlingen avsluttes. Sublingvaltabletter i styrkene 2 mg og 8 mg, muliggjør en nedtitrering av dosen. På grunn av muligheten for tilbakefall må pasientene følges opp etter avsluttet behandling.

Spesielle populasjoner

Eldre

Sikkerhet og effekt av buprenorfin hos pasienter som er eldre enn 65 år, er ikke undersøkt. Ingen doseanbefalinger kan gis.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Det anbefales lavere startdoser og en forsiktig dosetitrering hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2). Buprenorfin er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt

leverfunksjon (se pkt. 4.3).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Justering av buprenorfindosen er ikke nødvendig hos pasienter med nyreinsuffisiens. Forsiktighet bør utvises ved behandling av pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($CL_{cr} < 30$ ml/min) (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Buprenorfin er ikke anbefalt til barn og ungdom under 15 år på grunn av manglende data vedrørende sikkerhet og effekt.

Administrasjonsmåte

Administrasjonen er sublingval. Legen må opplyse pasienten om at sublingval administrasjon er det eneste effektive og sikre administrasjonsveien for dette legemidlet. Sublingvaltabletten skal legges under tungen og holdes der inntil den løses helt opp. Dette tar vanligvis 5-10 minutter.

Tabletten skal ikke svelges, knuses eller tygges.

Behandlingsmål og seponering

Før oppstart av behandling med buprenorfin bør en behandlingsstrategi som inkluderer behandlingsvarighet og behandlingsmål avtales med pasienten. I løpet av behandlingen bør det være hyppig kontakt mellom legen og pasienten for å evaluere behovet for videre behandling, vurdere seponering og for å justere doseringen hvis det er nødvendig. Når en pasient ikke lenger trenger behandling med buprenorfin kan være tilrådelig å trappe ned dosen gradvis for å forebygge abstinenssymptomer (se pkt. 4.4).

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Alvorlig respiratorisk insuffisiens
- Alvorlig leverinsuffisiens
- Akutt alkoholisme eller delirium tremens

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Buprenorfin sublingvaltabletter er kun godkjent til behandling av opioidavhengighet. Det er også anbefalt at behandlingen forskrives av en lege som sørger for omfattende oppfølging av de(n) opioidavhengige pasienten(e).

Toleranse og problematisk opioidbruk (misbruk og avhengighet)

Toleranse, fysisk og psykisk avhengighet og problematisk opioidbruk (OUD) kan utvikles ved gjentatt administrering av opioider som buprenorfin. Misbruk eller tilsiktet feilbruk av buprenorfin kan føre til overdose og/eller dødsfall. Risikoen for å utvikle problematisk opioidbruk er økt hos pasienter som tidligere har opplevd eller har en familiehistorikk (foreldre eller søsken) med narkotika-/legemiddelmisbruk (inkludert alkoholmisbruk), hos pasienter som bruker tobakk eller hos pasienter som har hatt andre psykiske lidelser (f.eks. alvorlig depresjon, angst og personlighetsforstyrrelser).

Før oppstart av og under behandling med buprenorfin bør behandlingsmål og en seponeringsplan avtales med pasienten (se pkt. 4.2).

Pasientene skal overvåkes for tegn på legemiddeloppsøkende atferd (f.eks. ber om for tidlig reseptfornyelse). Dette omfatter gjennomgang av opioider og psykoaktive legemidler (som benzodiazepiner) som brukes

samtidig. Hos pasienter med tegn og symptomer på problematisk opioidbruk bør det vurderes å konsultere en spesialist innen avhengighet.

Buprenorfin kan feilbrukes eller misbrukes på samme måte som andre opioider, lovlig eller ulovlig. Overdosering, spredning av blodbårne virusinfeksjoner eller lokaliserte og systemiske infeksjoner, respirasjonsdepresjon og leverskade er noen av risikoene ved feilbruk og misbruk. Misbruk av buprenorfin hos andre enn den tiltenkte pasienten utgjør en tilleggsrisiko for at nye stoffavhengige personer tar i bruk buprenorfin som hovednarkotika, og kan forekomme dersom medisinen distribueres for ulovlig bruk fra den aktuelle pasienten selv, eller dersom legemidlet ikke er sikret mot tyveri.

Suboptimal behandling med buprenorfin kan føre til at legemidlet misbrukes av pasienten, som igjen kan føre til overdose eller frafall fra behandlingen. En pasient som er underdosert på buprenorfin, kan fortsette å motvirke ukontrollerte abstinenssymptomer med å selvmedisinere seg med opioider, alkohol eller andre beroligende midler som benzodiazepiner.

Risiko ved samtidig bruk av sedativa som for eksempel benzodiazepiner eller lignende legemidler
Samtidig bruk av Buprenorphine Orifarm og sedativa som benzodiazepiner eller lignende legemidler kan medføre sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og dødsfall. På grunn av disse risikoene bør samtidig forskrivning av disse sedativaene være forbeholdt pasienter der andre behandlingsalternativer ikke er mulig. Dersom Buprenorphine Orifarm forskrives samtidig med sedativaer, bør laveste effektive dose og kortest mulig behandlingstid benyttes. Pasientene skal overvåkes nøye for tegn og symptomer på respirasjonsdepresjon og sedasjon. Gjør derfor pasienter og eventuelle omsorgspersoner oppmerksomme på disse symptomene (se pkt. 4.5).

Søvnrelaterte pusteforstyrrelser

Opioider kan forårsake søvnrelaterte pusteforstyrrelser, inkludert sentral søvnapné (CSA) og søvnrelatert hypoksemi. Opioidbruk øker risikoen for CSA på en doseavhengig måte. Vurder å redusere den totale opioiddosen hos pasienter som har CSA.

Respirasjonsdepresjon

Dødsfall er rapportert i forbindelse med samtidig administrering av buprenorfin og andre CNS-dempende midler som f. eks. alkohol eller andre opioider. Hvis buprenorfin administreres til ikke-opioidavhengige personer som ikke har toleranse overfor opioideffekter, kan potensielt dødelig respirasjonsdepresjon forekomme.

Dette produktet bør brukes med forsiktighet hos pasienter med astma eller nedsatt lungefunksjon (f.eks. kronisk obstruktiv lungesykdom, cor pulmonale, nedsatt respiratorisk reserve, hypoksi, hyperkapni, eksisterende respirasjonsdepresjon eller kyfoskoliose (ryggskjevhet som fører til potensielt pustebesvær)).

Buprenorfin kan forårsake alvorlig, muligens dødelig, respirasjonsdepresjon hos barn og ikke-avhengige personer i tilfeller ved utilsiktet eller tilsiktet inntak. Pasienter må instrueres om å oppbevare blisterpakningen på et trygt sted, og aldri åpne blisterpakningen på forhånd, å oppbevare den utilgjengelig for barn og andre medlemmer av husstanden og å aldri ta medikamentet foran barn.

CNS-depresjon

Buprenorfin kan forårsake søvnighet, spesielt når det tas sammen med alkohol eller legemidler som virker hemmende på sentralnervesystemet (slik som beroligende midler, sedativa og hypnotika) (se pkt. 4.5 og 4.7).

Avhengighet

Buprenorfin er en partiell agonist på mikro-opioid-reseptoren og kronisk administrasjon gir

opioidavhengighet. Studier på dyr samt klinisk erfaring har vist at buprenorfin kan føre til avhengighet, men på et lavere nivå enn for en full agonist som for eksempel morfin.

Brå behandlingsstans anbefales ikke da dette kan medføre et forsinket abstinenssymptom.

Fremkalt opioid abstinenssyndrom:

Ved oppstart av behandling med buprenorfin må legen være oppmerksom på at buprenorfin er en partiell agonist og at det kan fremkalle abstinens hos opioidavhengige individer, spesielt om det gis mindre enn 6 timer etter siste inntak av heroin eller andre korttidsvirkende opioider, eller om det administreres mindre enn 24 timer etter den siste metadondosen (se pkt. 4.2). Abstinenssymptomer kan også komme av at doseringen ikke er optimal.

Hepatitt og påvirkning av lever

Tilfeller med akutt leverskade er rapportert hos opioidavhengige misbrukere både i kliniske studier og i bivirkningsrapporter som har kommet etter markedsføring. Spekteret av unormale hendelser går fra forbigående asymptomatiske forhøyelser i levertransaminaser til tilfeller med leversvikt, levernekrose, hepatorenalt syndrom, hepatisk encefalopati og død. I mange tilfeller kan preeksisterende unormale leverenzymnivåer, genetisk sykdom, infeksjon med hepatitt B-virus eller hepatitt C-virus, alkoholmisbruk, anoreksi, samtidig bruk av andre potensielt levertoksiske legemidler, og pågående injisering av stoff, ha en forårsakende eller medvirkende rolle. Disse underliggende faktorer må det tas hensyn til før forskrivning av buprenorfin og under behandlingen. Når det foreligger mistanke om påvirkning på lever kreves det en videre biologisk eller etiologisk utredning. Hvis resultatet viser at behandlingen bør avsluttes, skal seponeringen skje forsiktig for å hindre abstinenssymptomer og for å forhindre tilbakegang til ulovlig stoffbruk. Om behandlingen fortsettes skal leverfunksjonen overvåkes nøye.

Nedsatt leverfunksjon

Effekten av nedsatt leverfunksjon på farmakokinetikken for buprenorfin ble evaluert i en studie utført etter markedsføring. Siden buprenorfin gjennomgår omfattende metabolisme i leveren, fant man at plasmanivåene av buprenorfin var høyere hos pasienter med moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon etter administrasjon av enkeltdose. Det anbefales lavere startdoser og en forsiktig dosetitrering hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Buprenorphine Orifarm sublingvale tabletter bør brukes med forsiktighet hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 5.2). Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon er bruk av buprenorfin kontraindisert (se pkt 4.3).

Det anbefales å ta leverfunksjonsprøver ved baseline og dokumentasjon av viral hepatittstatus før behandling startes. Regelmessig monitorering av leverfunksjon anbefales. Pasienter bør overvåkes for tegn og symptomer på toksisitet eller overdose forårsaket av økte nivåer av buprenorfin. Det er vist at buprenorfin øker trykket i galleveiene i tilsvarende grad som andre opioide analgetika, og preparatet bør derfor administreres med forsiktighet hos pasienter med svekket galleveisfunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Kun en liten del av total clearance av buprenorfin går via renal eliminering (ca. 30 %), og dosejustering basert på nyrefunksjon er sjelden nødvendig. Buprenorfinmetabolitter akkumuleres hos pasienter med nyresvikt. Forsiktighet er anbefalt ved dosering til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min) (se pkt. 4.2 og 5.2).

Serotonergt syndrom

Samtidig administrering av Buprenorphine Orifarm og andre serotonerge legemidler slik som MAO-hemmere, selektive serotoninreopptakshemmere (SSRIer), serotonin- og noradrenalinreopptakshemmere (SNRIer) eller trisykliske antidepressiva kan resultere i serotonergt syndrom, en potensielt livstruende tilstand (se pkt. 4.5).

Dersom samtidig behandling med andre serotonerge legemidler er klinisk nødvendig, er nøye observasjon av

pasienten anbefalt, spesielt ved behandlingsstart og ved doseøkninger.

Symptomer på serotonerg syndrom kan være endret mental status, overaktivitet i det autonome nervesystemet, nevromuskulær overaktivitet og/eller gastrointestinale symptomer.

Hvis serotonerg syndrom mistenkes bør dosereduksjon eller seponering av behandlingen vurderes, avhengig av symptomenes alvorlighetsgrad.

Bruk hos ungdom

På grunn av manglende data for ungdom (15 - < 18 år), bør pasienter i denne aldersgruppen overvåkes enda nøyer under behandlingen.

Generelle forsiktighetsregler ved administrering av opioider

Buprenorfin kan forårsake ortostatisk hypotensjon hos oppegående pasienter.

Opioider kan øke trykket i cerebrospinalvæsken, noe som kan føre til krampeanfallet. Opioider skal derfor brukes med forsiktighet hos pasienter med hodeskader, intrakranielle skader og i andre situasjoner der cerebrospinalt trykk kan være økt, eller ved krampeanfallet i anamnesen.

Opioidindusert miose, endringer i bevissthetsnivået eller endringer i oppfatningen av smerte som et symptom på sykdom kan forstyrre pasientevaluering eller skjule diagnosen eller det kliniske forløpet av samtidig sykdom.

Opioider bør brukes med forsiktighet hos pasienter med myksødem, hypotyreose eller binyrebarkinsuffisiens (f.eks. Addisons sykdom).

Opioider har vist å øke trykket i galleblæren, og bør brukes med forsiktighet hos pasienter med dysfunksjon i gallegangene.

Opioider bør gis med forsiktighet til eldre eller svekkede pasienter.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Buprenorfine Orifarm skal ikke tas sammen med:

- Buprenorfin skal ikke tas sammen med alkohol eller legemidler som inneholder alkohol. Alkohol øker den sedative effekten av buprenorfin (se pkt. 4.7).

Buprenorfine Orifarm bør brukes med forsiktighet når det brukes samtidig med:

- Sedativer som for eksempel benzodiazepiner eller lignende legemidler: Samtidig bruk av opioider og sedativer som benzodiazepiner eller lignende legemidler øker risikoen for sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og dødsfall på grunn av en additiv CNS-hemmende effekt. Dose og varighet ved samtidig bruk bør begrenses (se pkt. 4.4). Pasienter må advares om at det er ekstremt farlig å selvadministrere ikke foreskrevne benzodiazepiner mens man bruker dette legemidlet, og de bør også informeres om at samtidig bruk av benzodiazepiner og dette legemidlet kun skal skje som anvist av legen (se pkt. 4.4).

- Andre substanser som kan gi sentralnervøs depresjon: Andre opioidderivater (f.eks. metadon, analgetika og hostedepende midler); visse antidepressiva, sederende H₁-reseptorantagonister, barbiturater, anxiolytika utover benzodiazepiner, neuroleptika, klonidin og beslektede substanser. Disse kombinasjonene øker den sentralnervøse depresjonen og den reduserte våkenheten kan gjøre bilkjøring og bruk av maskiner risikofylt.
- Samtidig bruk av buprenorfin og gabapentinoider (gabapentin og pregabalin) kan føre til respirasjonsdepresjon, hypotensjon, uttalt sedasjon, koma eller dødsfall (se pkt. 4.4).
- Samtidig administrering av buprenorfin og antikolinergika eller legemidler med antikolinerg effekt (f.eks. trisykliske antidepressiver, antihistaminer, antipsykotika, muskelrelakserende midler, legemidler til bruk ved Parkinsons sykdom) kan føre til økning i antikolinerge bivirkninger.
- Smertestillende opioider: Adekvat analgesi kan være vanskelig å oppnå når det administreres en opioid-fullagonist til pasienter som får buprenorfin. Potensialet for en overdose eksisterer også med en fullagonist, særlig når man prøver å overgå buprenorfins partielle agonisteffekt, eller når plasmanivåene av buprenorfin reduseres. Pasienter som har behov for både smertestillende og opioidavhengig behandling kan oppnå best behandling av tverrfaglige team som omfatter både spesialister på smerte og på opioidavhengig behandling.
- Naltrekson: Dette er en opioidantagonist som kan blokkere de farmakologiske effektene av buprenorfin. For opioidavhengige pasienter som får behandling med buprenorfin, kan naltrekson gi symptomer på plutselig innsettende forlenget opioidabstinens. For pasienter som får naltrekson, kan den tilsiktede terapeutiske effekten av buprenorfin bli blokkert av naltrekson.
- CYP3A4-hemmere: en interaksjonsstudie med buprenorfin og ketokonazol (en potent hemmer av CYP3A4) viste økt C_{max} og AUC (arealet under kurven) av buprenorfin (henholdsvis ca. 50 % og 70 %), og i mindre grad, av norbuprenorfin. Pasienter som får buprenorfin skal overvåkes nøye, og kan behøve reduksjon av dosen hvis den kombineres med potente CYP3A4-hemmere (f. eks. proteasehemmere som ritonavir, nelfinavir eller indinavir, eller azol- antimykotika slik som ketokonazol eller itrakonazol, makrolidantibiotika).
- CYP3A4-induktorer: Samtidig bruk av CYP3A4-induktorer og buprenorfin kan redusere plasmakonsentrasjonen av buprenorfin, noe som potensielt kan føre til suboptimal behandling av opioidavhengighet med buprenorfin. Det anbefales at pasienter som får Buprenorfine Orifarm bør overvåkes nøye dersom induktorer (f.eks. fenobarbital, karbamazepin, fenytoin, rifampicin) gis samtidig. Det kan være nødvendig å justere buprenorfindosen eller dosen med CYP3A4-induktorer tilsvarende.
- Samtidig bruk av MAO-hemmere kan føre til at opioidene får overdreven effekt, basert på erfaring med morfin.
- Serotonerge legemidler slik som MAO-hemmere, selektive serotoninreopptakshemmere (SSRIer), serotonin- og noradrenalinreopptakshemmere (SNRIer) eller trisykliske antidepressiva, på grunn av økt risiko for serotonergt syndrom, en potensielt livstruende tilstand (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Sikkerhet ved bruk av buprenorfin under graviditet er ikke klarlagt da erfaring fra mennesker er utilstrekkelig. Dyreforsøk har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Buprenorfin bør kun brukes under graviditet hvis fordelene oppveier mulig risiko for fosteret.

Brukt mot slutten av svangerskapet kan buprenorfin indusere respiratorisk depresjon hos den nyfødte, selv etter en kort tids administrering. Administrering over lang tid i løpet av de siste tre månedene av svangerskapet kan føre til et abstinenssyndrom hos det nyfødte barnet (f.eks. hypertoni, neonatal skjjelving, neonatal rastløshet, myoklonus eller kramper). Dette syndromet er vanligvis forsinket med flere timer til flere dager etter fødsel. Pga. buprenorfins lange halveringstid bør det vurderes å overvåke den nyfødte over flere dager etter fødsel.

Amming

Buprenorfin og dets metabolitter går over i morsmelk. Det er ukjent hvor mye buprenorfin som går over i morsmelk. Amming bør derfor avsluttes ved behandling med Buprenorphine Orifarm.

Fertilitet

Dyrestudier har vist en reduksjon i kvinnelig fertilitet ved høye doser (systemisk eksponering > 2,4 ganger human eksponering ved maksimal anbefalt dose på 24 mg buprenorfin, basert på AUC). Se pkt. 5.3.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Buprenorfin har liten til moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner når det gis til opioidavhengige pasienter. Buprenorphine Orifarm kan forårsake døsighet, svimmelhet, eller svekket tankeaktivitet, spesielt ved oppstart av behandling og dosejustering. Dersom det tas sammen med alkohol eller legemidler som virker hemmende på sentralnervesystemet, vil effekten trolig være tydeligere (se pkt. 4.4 og 4.5). Pasienter bør advares mot å kjøre eller bruke farlige maskiner i tilfelle buprenorfin påvirker evnen til å utføre slike aktiviteter.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De mest vanlige bivirkningene som er rapportert, var de som var relatert til abstinenssymptomer (f.eks. insomni, hodepine, kvalme og hyperhidrose) og smerte.

Tabell med bivirkninger

Tabell 1 oppsummerer:

- bivirkninger rapportert fra pivotale kliniske studier. Frekvensen av mulige bivirkninger er listet opp under og er definert ved hjelp av følgende konvensjon: Svært vanlige (> 1/10), vanlige (> 1/100 til < 1/10).
- de mest vanlige bivirkningene rapportert etter markedsføring. Hendelser som oppstod i minst 1 % av rapportene fra helsepersonell og som var forventede, er inkludert. Frekvens av hendelser som ikke var rapportert i de pivotale studiene kan ikke estimeres og er listet som ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Tabell 1: Bivirkninger sett i pivotale kliniske studier og /eller rapportert etter markedsføring, listet opp etter organklassesystem			
Organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Ikke kjent
<i>Infeksiøse og parasittære sykdommer</i>		Bronkitt Infeksjon Influensa Faryngitt Rhinit	

<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>		Lymfadenopati	
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>		Nedsatt appetitt	
<i>Psykiatriske lidelser</i>	Insomni	Opphisselse Angst Depresjon Fiendtlighet Nervøsitet Paranoia Unormale tanker	Legemiddelavhengighet
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	Hodepine	Svimmelhet Hypertoni Migrene Paraesthesi Somnolens Synkope Skjelving	
<i>Øyesykdommer</i>		Tårevæskeforstyrrelser Mydriasis	
<i>Hjertesykdommer</i>		Palpitasjoner	
<i>Karsykdommer</i>		Vasodilatasjon	
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>		Hoste Dyspné Gjesping	
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	Kvalme	Abdominalsmerte Forstoppelse Diaré Munntørrehet Dyspepsi Gastrointestinalt ubehag Flatulens Tannproblemer Oppkast	Karies
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>	Hyperhidrose	Utslett	
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>		Artralgi Smerter i ryggen Smerter i bein Muskelkrampe Myalgi	

		Smerter i nakken	
<i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</i>		Dysmenoré	
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	Legemiddel-seponeringssyndrom Smerte	Asteni Smerter i brystet Frysninger Sykdomsfølelse Perifert ødem Pyreksi	Neonatalt legemiddel-seponeringssyndrom

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Følgende er et sammendrag av andre bivirkninger som er rapportert etter markedsføring og som er vurdert til å være alvorlig eller verdt å legge merke til:

- Ved intravenøst misbruk, er lokale reaksjoner, noen ganger septiske (abscess, cellulitt), og potensielt alvorlig akutt hepatitt og andre infeksjoner som pneumoni, endokarditt blitt rapportert (se pkt. 4.4).
- Hos pasienter med tydelig legemiddelavhengighet kan initial administrasjon av buprenorfin gi en abstinenseffekt som ligner den som er assosiert med nalokson.
- De vanligste tegn og symptomer på overfølsomhet inkluderer utslett, urtikaria og pruritus. Tilfeller av bronkospasmer, angioødem og anafylaktisk sjokk er rapportert (se pkt. 4.3).
- Økning i transaminaser, hepatitt, akutt hepatitt, cytolytisk hepatitt, gulsott, hepatorenalt syndrom, hepatisk encefalopati og hepatisk nekrose har forekommet (se pkt. 4.4).
- Det er blitt rapportert om neonatalt abstinenssyndrom hos nyfødte der mødrene er behandlet med buprenorfin under graviditeten. Syndromet kan være mildere og mer langvarig enn det som forårsakes av kortvirkende fullstendige μ -opioidagonister. Hvordan syndromet arter seg kan variere avhengig av morens tidligere stoffbruk (se pkt. 4.6).
- Hallusinasjoner, ortostatisk hypotensjon, urinretensjon og vertigo er rapportert.

Legemiddelavhengighet

Gjentatt bruk av buprenorfin kan føre til legemiddelavhengighet, også ved terapeutiske doser. Risikoen for legemiddelavhengighet kan variere ut fra pasientens individuelle risikofaktorer, dosering og varigheten av opioidbehandlingen (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Åndedrettsdepresjon, som et resultat av depresjon av sentralnervesystemet, er det viktigste symptomet som krever behandling ved overdose, fordi det fører til respirasjonsstans og død. Tidlige symptomer

på overdose kan også inkludere somnolens, miose, hypotensjon, kvalme, oppkast og/eller taleforstyrrelser.

Behandling

Generelle støttende tiltak bør igangsettes, inkludert tett monitorering av respiratorisk og hjertestatus for pasienten. Symptomatisk behandling av åndedrettsdepresjon, etterfulgt av standard akuttbehandling skal igangsettes. Man må forsikre seg om at det er åpne luftveier eller kontrollert ventilasjon. Pasienten bør overføres til et sted som har alle muligheter for gjenopplivning. Dersom pasienten kaster opp, må det forhindres at pasienten puster inn det som er kastet opp.

Bruk av en opioidantagonist (f.eks. nalokson) er anbefalt, selv om den bare har moderat reverserende effekt på respirasjonssymptomene forårsaket av buprenorfin, sammenlignet med dets effekt på opioider som er fulle agonister.

Den lange virkningstiden for buprenorfin må tas i betraktning når man avgjør hvor lang behandling og medisinsk overvåking som er nødvendig for å reversere effektene av en overdose. Symptomer på overdose av buprenorfin som tidligere var kontrollert, kan komme tilbake fordi nalokson kan skilles ut mye raskere enn buprenorfin.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler ved opioidavhengighet, ATC-kode: NO7B C01.

Virkningsmekanisme

Buprenorfin er en partiell opioidagonist/antagonist som binder seg til μ (my)- og κ (kappa)- reseptorene i hjernen. Effekten ved opioid vedlikeholdsbehandling tilskrives langsom reversibel binding til μ -reseptorene, noe som over lang tid kan redusere misbrukerens stoffbehov.

Klinisk effekt og sikkerhet

Buprenorfin har en stor terapeutisk bredde som på grunn av dets partielle opioid-agonist/antagonist-egenskaper, noe som begrenser dets depressive effekter, særlig på kardiale og respiratoriske funksjoner.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Ved oralt inntak gjennomgår buprenorfin hepatisk førstepassasjemetabolisme med N-dealkylering og glukuronkonjugering i tynntarmen. Oral administrasjon av dette legemidlet er derfor ikke hensiktsmessig.

Maksimal plasmakonsentrasjoner oppnås 90 minutter etter sublingval administrasjon og forholdet mellom maksimal plasmakonsentrasjon og dose er lineært mellom 2 mg og 16 mg.

Distribusjon

Absorpsjonen av buprenorfin etterfølges av en rask distribusjonsfase og en halveringstid på 2 til 5 timer.

Biotransformasjon

Buprenorfin metaboliseres ved 14-N-dealkylering til N-desalkyl-buprenorfin (også kjent som norbuprenorfin) via CYP3A4 og glukuronkonjugering av så vel modersubstansen som den dealkylerte metabolitten. Norbuprenorfin er en μ -agonist med svak egenaktivitet.

Eliminasjon

Eliminasjonen av buprenorfin er bi- eller tri-eksponensiell, med en lang terminal elimineringsfase på 20-25

timer, delvis grunnet reabsorpsjon av buprenorfin etter intestinal hydrolyse av det konjugerte derivatet og delvis på grunn av molekylets sterkt lipofile natur.

Buprenorfin elimineres hovedsakelig i feces gjennom sekresjon i gallen av de glukuronkonjugerte metabolittene (70 %), mens resten elimineres via urinen.

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen farmakokinetiske data foreligger for bruk hos eldre.

Nedsatt nyrefunksjon

Renal eliminering spiller en forholdsvis liten rolle (ca. 30 %) i den totale clearance av buprenorfin. Ingen dosejustering er påkrevd ved nedsatt nyrefunksjon, men forsiktighet bør utvises hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Hepatisk eliminering spiller en forholdsvis stor rolle (ca. 70 %) i den totale clearance av buprenorfin, og effekten av buprenorfin kan bli forlenget hos pasienter med nedsatt hepatisk clearance. Lavere startdoser av buprenorfin og en forsiktig titrering av dosen kan være nødvendig hos pasienter med lett til moderat leverdysfunksjon. Buprenorfin er kontraindisert hos pasienter med alvorlig leverdysfunksjon (se pkt. 4.3).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksikologiske studier viser ingen risiko for mennesker med hensyn på farmakologiske effekter, toksisitet ved gjentatt dosering, gentoksisitet eller karsinogenisitet.

Buprenorfin var ikke teratogent i dyreforsøk. Hos rotter forårsaket intramuskulære doser på 0,05 mg/kg pr dag og høyere, føtal vekstretardasjon. Høye doser (1 mg/kg pr dag og høyere) ga økt perinatal mortalitet hos rotter. Postnatale atferdsforstyrrelser er også rapportert.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Laktosemonohydrat
Mannitol (E421)
Maisstivelse
Sitronsyre, vannfri
Natriumsitrat
Povidon
Magnesiumstearat
Askorbinsyre
Edetsyre (EDTA)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/PVDC/Aluminium blisterpakninger

6, 7, 10, 28, 30 sublingvaltabletter

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Orifarm Generics A/S
Energivej 15
DK-5260 Odense S
Danmark
info@orifarm.com

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

2 mg: 09-7077

8 mg: 09-7078

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 28.01.2011

Dato for siste fornyelse: 26.11.2015

10. OPPDATERINGSDATO

11.04.2025