

1. LEGEMIDLETS NAVN

Buprenorphine Sandoz 2 mg sublingvaltabletter
Buprenorphine Sandoz 8 mg sublingvaltabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 2 mg buprenorfin (som hydroklorid).

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Hver 2 mg sublingvaltablett inneholder 69,5 mg laktose (som monohydrat).

Hver tablett inneholder 8 mg buprenorfin (som hydroklorid).

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Hver 8 mg sublingvaltablett inneholder 278,1 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Sublingvaltablett.

Buprenorphine Sandoz 2 mg, sublingvaltablett

Hvit til offwhite, oval tablett med delestrek på begge sider (9,4 x 4,0 mm).

Buprenorphine Sandoz 8 mg, sublingvaltablett

Hvit til offwhite, oval tablett med delestrek på begge sider (13,5 x 6,6 mm).

Tablettene på 2 mg og 8 mg kan deles i to like deler.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Substitusjonsbehandling ved opioidavhengighet, i kombinasjon med medisinsk, sosial og psykologisk behandling.

Buprenorphine Sandoz er indisert hos voksne og ungdom fra alderen 15 år som har samtykket i behandling av sin avhengighet.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen må skje under oppsyn av lege med erfaring i behandling av opiatavhengighet.

Resultatet av behandlingen avhenger av den forskrevne dosen samt av de kombinerte medisinske, psykologiske, sosiale og pedagogiske tiltak ved overvåkingen av pasienten.

Forholdsregler før dosering

Før behandlingen innledes må legen kjenne til buprenorfins egenskaper som partiell agonist til opioidreseptorer, som kan utløse et abstinenssyndrom hos opioidavhengige pasienter.

Det anbefales å ta baselinje leverfunksjonsprøver og dokumentere hepatittstatus før oppstart av behandlingen.

Type opioidavhengighet (dvs. langtids- eller korttidsvirkende opioid), tid siden siste opioidbruk og grad av opioidavhengighet bør tas i betraktning. For å unngå å fremskynde abstinens bør induksjon med Buprenorphine Sandoz utføres når det foreligger objektive og klare tegn på abstinens (påvist ved f.eks. mild til moderat abstinens i henhold til den validerte COWS-skalaen (Clinical Opioid Withdrawal Scale).

Dosering

Startdosen er fra 0,8 mg til 4 mg, administrert som en daglig enkeltdose.

- *For pasienter som er avhengige av heroin eller korttidsvirkende opioider:* den første dosen buprenorfin skal gis når det foreligger objektive tegn på abstinens, men ikke mindre enn 6 timer etter siste inntak av opioidet.
- *For pasienter som får metadon:* Før oppstart av buprenorfinbehandling bør metadondosen reduseres til maksimalt 30 mg/døgn. Buprenorfin kan utløse abstinenssymptomer hos pasienter som er avhengige av metadon. Den første dosen buprenorfin skal kun gis når det foreligger objektive tegn på abstinens, generelt ikke mindre enn 24 timer etter at pasienten sist brukte metadon, på grunn av den lange halveringstiden til metadon.

Dosejustering og vedlikehold

Buprenorfindosen bør økes suksessivt i samsvar med den kliniske responsen hos den enkelte pasient.

Gjennomsnittlig vedlikeholdsdose er 8 mg. De fleste pasientene vil ikke ha behov for doser > 16 mg/døgn, men effekt og sikkerhet for buprenorfin sublingvaltabletter har blitt testet i kliniske forsøk i doser opp til 24 mg/døgn.

Dosen titreres i henhold til en kontinuerlig vurdering av pasientens kliniske og psykologiske status og skal ikke overskride en maksimal daglig enkeltdose på 24 mg buprenorfin.

Administrering sjeldnere enn hver dag

Etter at tilfredsstillende stabilisering er oppnådd, kan doseringshyppigheten reduseres til administrering annenhver dag i en dose på det dobbelte av individuelt titrert døgndose.

En pasient som er stabilisert på for eksempel en døgndose på 8 mg, kan gis 16 mg annenhver dag, uten administrering på mellomliggende dager. Etter at tilfredsstillende stabilisering er oppnådd, kan doseringshyppigheten for noen pasienter reduseres til 3 ganger ukentlig (for eksempel mandag, onsdag og fredag). Dosen på mandag og onsdag bør være det dobbelte av den individuelt titrerte døgndosen, og dosen på fredag bør være tre ganger den individuelt titrerte døgndosen, uten administrering de øvrige dager. Det bør imidlertid ikke administreres mer enn 24 mg på én og samme dag. For pasienter som er titrert til en døgndose på mer enn 8 mg, er det mulig at dette regimet ikke er adekvat.

Dosereduksjon og avslutning av behandlingen

Etter en tilfredsstillende periode med stabilisering, kan dosen gradvis reduseres til en lavere vedlikeholdsdose. Hos noen pasienter kan man avslutte behandlingen, når det vurderes som hensiktsmessig.

Sublingvaltabletter i styrkene 2 mg (kan deles i 2x1 mg) og 8 mg (kan deles i 2x4 mg) muliggjør nedtrapping av dosen. På grunn av muligheten for tilbakefall må pasientene følges opp etter avsluttet buprenorfinbehandling.

Spesielle populasjoner

Eldre

Sikkerhet og effekt av buprenorfin hos pasienter som er eldre enn 65 år har ikke blitt fastslått.

Nedsatt leverfunksjon

Pasienter som tester positivt på viral hepatitt, bruker annet legemiddel samtidig og/eller har eksisterende nedsatt leverfunksjon, har risiko for tiltakende leverskade. Pasientene bør overvåkes for tegn og symptomer på toksisitet eller overdose som skyldes økt nivå av buprenorfin (se pkt. 4.4). Buprenorfin skal brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2). Buprenorfin er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3).

Nedsatt nyrefunksjon

Justering av buprenorfindosen er vanligvis ikke påkrevet hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Det bør utvises forsiktighet hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min), noe som kan kreve dosejustering (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Det finnes ingen tilgjengelige data for bruk hos barn under 15 år. Buprenorfin er derfor kontraindisert hos barn under 15 år (se pkt. 4.3).

Administrasjonsmåte

Administrasjonen er sublingval. Legen må opplyse pasienten om at sublingval administrasjon er det eneste effektive og sikre for dette legemidlet. Tabletten skal legges under tungen inntil den oppløses. Dette tar vanligvis 5 til 10 minutter.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Barn og ungdom under 15 år
- Alvorlig respirasjonsinsuffisiens
- Alvorlig leverinsuffisiens
- Akutt alkoholforgiftning eller delirium tremens
- Amming (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Buprenorphine Sandoz anbefales kun for behandling av opiatavhengighet. Det anbefales også at behandlingen forskrives av en lege som kan garantere utstrakt veiledning av opioidavhengige pasienter.

Feilbruk, misbruk og alternativ bruk

Buprenorfin kan brukes feil eller misbrukes på samme måte som andre lovlige eller ulovlige opioider. Noen risikoer ved feilbruk og misbruk inkluderer overdose, blodsmitte av virale eller lokaliserte infeksjoner, respirasjonsdepresjon og leverskade. Misbruk av buprenorfin av en annen enn den legemidlet er skrevet ut til, utgjør en tilleggsrisiko for at nye individer blir avhengige av buprenorfin som det primære legemidlet for sitt misbruk. Dette kan skje dersom pasienten selv distribuerer legemidlet til ulovlig bruk eller legemidlet ikke er oppbevart på et sikkert sted, slik at det kan stjeles. Ikke optimal behandling av pasienten med buprenorfin kan føre til legemiddelmisbruk hos pasienter, som igjen kan føre til overdose eller at behandlingen avsluttes. En pasient som er for lavt dosert med buprenorfin, kan begynne å egenbehandle de ukontrollerte abstinenssymptomene med opioider, alkohol eller andre sedativa/sovmidler som benzodiazepiner.

For å redusere risikoen for feilbruk, misbruk og alternativ bruk bør leger ta hensiktsmessige forholdsregler når buprenorfin skrives ut og utleveres, f.eks. ved å unngå å skrive ut mange reiterasjoner tidlig i behandlingen og gjennomføre oppfølging av pasienten med gjentatte legetimer med klinisk oppfølging som er hensiktsmessig i forhold til pasientens stabilitetsnivå.

Respirasjonsdepresjon

En rekke tilfeller av dødsfall på grunn av respirasjonsdepresjon er rapportert, særlig når buprenorfin ble brukt sammen med benzodiazepiner (se nedenfor og pkt. 4.5), eller når buprenorfin ikke ble brukt som anvist. Det har også vært rapportert om dødsfall i forbindelse med samtidig administrasjon av

buprenorfin og andre midler som gir sentralnervøs depresjon, som f.eks. alkohol, gabapentinoider (som pregabalin og gabapentin) (se pkt. 4.5) eller andre opioider. Potensielt fatal respirasjonsdepresjon kan oppstå dersom buprenorfin administreres til en person som ikke er avhengig av opioider, og som ikke har toleranse mot opioideffekten.

Buprenorfin Sandoz sublingvaltablett bør brukes med forsiktighet hos pasienter med respirasjonsinsuffisiens (f.eks. kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS), astma, cor pulmonale, nedsatt lungekapasitet, hypoksi, hyperkapni, eksisterende respirasjonsdepresjon eller kyfoskopiose). Buprenorfin kan føre til alvorlig, mulig fatal, respirasjonsdepresjon hos barn eller ikke-avhengige personer som tar det ved et uhell eller med vilje. Beskytt barn og ikke-avhengige personer slik at de ikke utsettes for dette.

CNS-depresjon

Buprenorfin kan gi døsighet, særlig i kombinasjon med alkohol eller midler med dempende effekt på sentralnervesystemet (som f.eks. benzodiazepiner, beroligende midler, sedative midler, gabapentinoider eller sovemidler (se nedenfor og pkt. 4.5 og 4.7).

Risiko ved samtidig bruk av sedativa som benzodiazepiner eller lignende legemidler:

Samtidig bruk av buprenorfin og sedativa, som benzodiazepiner eller lignende legemidler, kan medføre sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og dødsfall. Derfor bør samtidig forskrivning av sedativa være forbeholdt pasienter der andre behandlingsalternativer ikke er mulig. Dersom buprenorfin blir forskrevet samtidig med sedativa, bør laveste effektive dose og kortest mulig behandlingstid benyttes.

Pasienter skal overvåkes nøye for tegn og symptomer på respirasjonsdepresjon og sedasjon. I den forbindelse anbefales det sterkt å gjøre pasienter og omsorgspersoner oppmerksom på disse symptomene (se pkt. 4.5).

Serotonergt syndrom

Samtidig administrering av Buprenorphine Sandoz 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 serotonergt syndrom kan være endret mental status, overaktivitet i det autonome nervesystemet, nevromuskulær overaktivitet og/eller gastrointestinale symptomer. Hvis serotonergt syndrom mistenkes bør dosereduksjon eller seponering av behandlingen vurderes, avhengig av symptomenes alvorlighetsgrad.

Avhengighet

Buprenorfin er en partiell agonist på μ -opioid-reseptoren og gjentatt administrasjon gir opioidavhengighet.

Studier på dyr og klinisk erfaring har vist at buprenorfin kan gi avhengighet, men i mindre grad enn en full agonist.

Rask seponering av behandling er ikke anbefalt da det kan lede til abstinenssyndrom, som kan ha et forsinket forløp.

Hepatitt og leverpåvirkning

Tilfeller av akutt leverskade er rapportert hos opioidavhengige pasienter både ved kliniske forsøk og i rapporter etter markedsføring. Disse hendelsene varierer fra forbigående asymptomatiske forhøyede nivåer av levertransaminaser til rapporter om tilfeller med cytolytisk hepatitt, leversvikt, levernekrose, hepatorenalt syndrom, hepatisk encefalopati og dødsfall. I mange av tilfellene kan allerede eksisterende uregelmessigheter i leverenzymene, genetisk sykdom, hepatitt B eller C virusinfeksjon,

alkoholmisbruk, anoreksi, samtidig bruk av andre potensielle hepatotoksiske legemidler og pågående injeksjonsbruk av rusmidler være en forårsakende eller medvirkende årsak. Disse underliggende faktorene må tas i betraktning før forskrivning av buprenorfin og under behandling. Ved mistanke om leverpåvirkning skal biologisk og etiologisk evaluering gjennomføres. Avhengig av funnene kan legemidlet seponeres forsiktig for å unngå abstinenssymptomer og forhindre at ulovlig rusmiddelbruk gjenopptas. Dersom behandlingen fortsettes, skal leverfunksjonen overvåkes nøye. Alle pasienter bør få utført leverfunksjonstester regelmessig.

Fremskyndet opioid abstinenssyndrom

Når behandling med Buprenorphine Sandoz sublingvaltabletter settes i gang, er det viktig å være oppmerksom på at buprenorfin er en partiell agonist. Buprenorfin gitt sublingvalt kan fremskynde abstinenssymptomer hos opioidavhengige pasienter dersom det administreres før agonisteffekten fra nylig opioidbruk eller -misbruk har avtatt. For å unngå fremskyndet abstinens skal oppstart skje når objektive tegn og symptomer på moderat abstinens er tydelig (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

Effekten av nedsatt leverfunksjon på farmakokinetikken til buprenorfin ble evaluert i en studie etter markedsføring. Buprenorfin metaboliseres i utstrakt grad i leveren, og plasmanivåer ble funnet å være høyere for buprenorfin hos pasienter med moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon. Pasientene bør overvåkes for tegn og symptomer på fremskyndet opioid abstinens, toksisitet eller overdosering forårsaket av forhøyede nivåer av buprenorfin. Buprenorphine Sandoz sublingvaltabletter bør brukes med forsiktighet hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3 og 5.2). Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverinsuffisiens er bruk av buprenorfin kontraindisert (se pkt. 4.3).

Nedsatt nyrefunksjon

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

QT-forlengelse

Det skal utvises forsiktighet ved samtidig administrasjon av Buprenorphine Sandoz sublingvaltabletter og andre legemidler som forlenger QT-intervallet og hos pasienter som tidligere har hatt lang QT-syndrom eller som har andre risikofaktorer for QT-forlengelse.

Bruk hos ungdom

På grunn av manglende data for bruk hos ungdom (i alderen 15–18 år) skal pasienter i denne aldersgruppen overvåkes mer nøye under behandling.

Generelle forsiktighetsregler ved administrering av opioider

Opioider kan gi ortostatisk hypotensjon hos oppegående pasienter.

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

Opioider skal brukes med forsiktighet hos pasienter med hypotensjon, prostatisk hypertrofi eller uretral stenose.

Opioidindusert miose, endringer i bevissthetsen eller endringer i smertefølelsen som et symptom på sykdom kan forstyrre pasientevalueringen eller vanskeliggjøre diagnosen eller det kliniske forløpet av en samtidig sykdom.

Opioider skal brukes med forsiktighet hos pasienter med myksødem, hypothyreoidisme eller binyrebarksvikt (f.eks. Addisons sykdom).

Det er vist at opioider øker trykket i gallegangen og bør brukes med forsiktighet hos pasienter med manglende eller skadet funksjon av gallegangen.

Opioider skal administreres med forsiktighet hos eldre eller svekkede pasienter.

Søvnrelaterte respirasjonsforstyrrelser

Opioider kan gi søvnrelaterte respirasjonsforstyrrelser, inkl. sentral søvnapné (CSA) og søvnrelatert hypoksemi. Bruk av opioider øker risikoen for CSA på doseavhengig vis. Ved CSA skal det vurderes å redusere den totale opioiddosen.

Buprenorphine Sandoz inneholder laktose og natrium.

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) per sublingvaltablett, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ikke anbefalte kombinasjoner

- Alkohol eller legemidler som inneholder alkohol øker den sedative effekten av buprenorfin (se pkt. 4.7).

Kombinasjoner som krever særlig forsiktighet

- **Sedativa som benzodiazepiner eller lignende legemidler:** Samtidig bruk av opioider med sedativa, som benzodiazepiner eller lignende legemidler, øker risikoen for sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og dødsfall på grunn av additiv CNS-hemmende effekt. Dose og varighet ved samtidig bruk bør begrenses (se pkt. 4.4). Denne kombinasjonen bør unngås i tilfeller hvor det er fare for misbruk.
- **Andre substanser som kan gi sentralnervøs depresjon:** Andre opioidderivater (f.eks. metadon, analgetika og antitussiva), visse antidepressiva, sedative H₁-reseptorantagonister, barbiturater, andre anxiolytika enn benzodiazepiner, nevroleptika, klonidin og beslektede substanser. Disse kombinasjonene øker sentralnervøs depresjon. Den reduserte årvåkenheten kan gjøre det farlig å kjøre bil og bruke maskiner.
- **Gabapentinoider:** Denne kombinasjonen kan føre til sentral respirasjonsdepresjon med dødelig utgang. Derfor må doseringen monitoreres nøye, og denne kombinasjonen bør unngås i tilfeller hvor det er fare for misbruk. Pasientene skal få informasjon om at de kun skal bruke gabapentinoider (som pregabalin og gabapentin) sammen med dette legemidlet som anvist av legen (se pkt. 4.4).
- **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.
- **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 CYP3A4-hemmer) viste økt C_{max} og AUC for buprenorfin (henholdsvis ca. 50 % og 70 %) og, i mindre grad, for metabolitten norbuprenorfin. Pasienter som får buprenorfin sublingvaltabletter, bør overvåkes nøye og kan trenge en reduksjon av dosen dersom den kombineres med en potent CYP3A4-hemmer (f.eks. proteasehemmere som ritonavir, nelfinavir eller indinavir, eller antimykotiske stoffer i azolgruppen som ketokonazol og itraconazol eller makrolidantibiotika).
- **CYP3A4-induktorer:** Samtidig bruk av buprenorfin og CYP3A4-induktorer kan redusere plasmakonsentrasjoner av buprenorfin, og potensielt føre til suboptimal behandling av opioidavhengighet med buprenorfin. Det anbefales at pasienter som bruker buprenorfin samtidig med enzyminduktorer (f.eks. fenobarbital, karbamazepin, fenytoin eller rifampicin)

følges nøye. Det kan være nødvendig å justere dosen med enten buprenorfin eller CYP3A4-induktoren.

- **Monoaminoksidasehemmere (MAOI):** Mulig eksaserbasjon av effektene av opioider, basert på erfaring med morfin.
- **Serotonerge legemidler:** 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

Det foreligger ikke tilstrekkelige data fra bruken av buprenorfin hos gravide kvinner.

Buprenorfin bør kun brukes under graviditet hvis den potensielle nytten ved behandling er større enn den potensielle risikoen for fosteret.

Brukt mot slutten av svangerskapet kan buprenorfin indusere respirasjonsdepresjon hos den nyfødte, selv etter en kort tids administrering. Administrering over lang tid i siste trimester av svangerskapet kan forårsake 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. På grunn av buprenorfins lange halveringstid bør det vurderes å overvåke den nyfødte over flere dager etter fødselen for å forebygge risikoen for respirasjonsdepresjon eller abstinenssyndrom hos det nyfødte barnet.

Amming

Buprenorfin og dets metabolitter utskilles i brystmelk hos mennesker. Det er funnet at buprenorfin hemmer laktasjon hos rotte. Derfor er amming kontraindisert og må avbrytes under behandling med Buprenorphine Sandoz (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Det foreligger ingen eller begrensede data på virkningen av buprenorfin på fertilitet hos mennesker. Virkninger av buprenorfin på fertilitet hos dyr er ikke registrert (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Buprenorfin har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner når det gis til opioidavhengige pasienter. Buprenorfin kan forårsake døsighet, svimmelhet eller svekket tankeevne, spesielt ved oppstart av behandling og dosejustering. Dersom det tas sammen med alkohol eller andre substanser som kan gi sentralnervøs depresjon, er effekten forventet å være mer uttalt (se pkt. 4.4 og 4.5). Pasientene bør være forsiktig med bruk av farlige maskiner siden buprenorfin kan påvirke deres evne til å holde på med denne typen aktiviteter.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligst rapporterte bivirkningene var de som var relatert til abstinenssymptomer (f.eks. søvnløshet, hodepine, kvalme og hyperhidrose) og smerter.

Liste over bivirkninger i tabellform

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 ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$).
- 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 organklasser				
Organklasser	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Bronkitt, infeksjon, influensa, faryngitt, rhinitt		
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Lymfadenopati		
Forstyrrelser i immunsystemet				Anafylaktisk sjokk, angioødem
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Nedsatt appetitt		
Psykiatriske lidelser	Søvnløshet	Uro, angst, depresjon, fiendtlighet, nervøsitet, paranoia, unormale tanker	Hallusinasjoner	Legemiddelavhengighet
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Svimmelhet, hypertoni, migrene, parestesi, somnolens, synkope, skjelving		Vertigo
Øyesykdommer		Lakrimasjonsforstyrrelser, mydriasis		
Hjertesykdommer		Palpitasjoner		
Karsykdommer		Vasodilatasjon, ortostatisk hypotensjon		
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Hoste, dyspné, gjesping	Respirasjonsdepresjon	Bronkospasme
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme	Magesmerter, forstoppelse, diaré, munntørrhet, dyspepsi, gastrointestinale problemer, flatulens, tannproblemer, oppkast		
Sykdommer i lever og galleveier			Hepatisk nekrose, hepatitt	

Hud- og underhudssykdommer	Hyperhidrose	Utslett		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Artralgi, smerter i ryggen, smerter i bein, muskelkramper, myalgi, smerter i nakken		
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer		Dysmenoré		
Sykdommer i nyre og urinveier				Urinretensjon
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Abstinenssyndrom, smerter	Asteni, smerter i brystet, frysninger, sykdomsfølelse, perifert ødem, pyreksi		Neonatalt abstinenssyndrom

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

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

- Ved intravenøst misbruk er det rapportert lokale reaksjoner, av og til septiske (abscess, cellulitt), og potensielt alvorlig akutt hepatitt og andre infeksjoner som pneumoni og endokarditt (se pkt. 4.4).
- Hos pasienter med tydelig legemiddelavhengighet kan initial administrasjon av buprenorfin gi et abstinenssyndrom som ligner det 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, akutt hepatitt, cytolytisk hepatitt, gulsott, hepatorenalt syndrom og hepatisk encefalopati har forekommet (se pkt. 4.4).
 - Neonatalt abstinenssyndrom er rapportert hos nyfødte barn av kvinner som har fått buprenorfin under svangerskapet. Syndromet kan være mildere enn det som er sett med en μ -opioid fullagonist og kan være forsinket. Syndromets karakter kan variere avhengig av morens misbrukshistorikk (se pkt. 4.6).

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 Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Respirasjonsdepresjon, som et resultat av depresjon av sentralnervesystemet, er det viktigste symptomet som krever behandling ved overdose, fordi det kan føre til pustestans og død. Tidlige symptomer på overdose kan også inkludere somnolens, amblyopi, miose, hypotensjon, kvalme, oppkast og/eller taleforstyrrelser.

Behandling

Generelle støttetiltak bør iverksettes, deriblant nøye overvåking av pasientens lunge- og hjertefunksjon. Symptomatisk behandling av respirasjonsdepresjon skal iverksettes, etter standard retningslinjer for intensivbehandling. Åpne luftveier må sikres, og assistert eller kontrollert ventilerings

må iverksettes. Pasienten skal flyttes til et sted hvor fullt utstyr for gjenopplivning er tilgjengelig. Bruk av en opioidantagonist (dvs. nalokson) anbefales, til tross for den muligens beskjedne effekten på reversering av respirasjonssymptomene ved overdosering med buprenorfin, sammenlignet med naloksons effekt på fulle opioidagonister.

Den lange virketiden til buprenorfin må tas i betraktning ved bestemmelse av nødvendig behandlingstid 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: Andre midler med virkning på nervesystemet. Midler ved opioidavhengighet, ATC-kode: N07B C01

Virkningsmekanisme

Buprenorfin er en partiell opioid-agonist/antagonist som bindes til μ - (mu) og κ - (kappa) reseptorene i hjernen. Effekten ved opioid vedlikeholdsbehandling tilskrives blant annet langsomt reversibel binding til μ -reseptorer, noe som over en lang periode reduserer den opioidavhengige pasientens stoffbehov.

Klinisk effekt og sikkerhet

I kliniske farmakologiske studier med opiatavhengige pasienter, hadde buprenorfin maksimal effekt på en rekke parametre, blant annet positiv sinnsstemning, "god effekt" og respirasjonsdepresjon.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Ved peroralt inntak gjennomgår buprenorfin førstepassasje-metabolisme i leveren og N-dealkylering og glukuronidering i tynntarmen og leveren. Peroral administrasjon av dette legemidlet er derfor ikke hensiktsmessig.

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

Distribusjon

Absorpsjonen av buprenorfin følges av en rask distribusjonsfase, og halveringstiden er 2 til 5 timer.

Biotransformasjon og eliminasjon

Buprenorfin metaboliseres oksidativt ved 14-N-dealkylering til N-desalkyl-buprenorfin (også kalt norbuprenorfin) via cytokrom P450 CYP3A4 og ved glukuronidering av utgangsmolekylet og den dealkylerte metabolitten. Norbuprenorfin er en μ -agonist med svak egenaktivitet.

Eliminasjonen av buprenorfin er bi- eller trieksponensiell, med en lang terminal elimineringsfase på 20 til 25 timer. Dette skyldes delvis reabsorpsjon av buprenorfin etter hydrolyse av det konjugerte derivatet i tynntarmen, og delvis at molekylet er svært lipofilt.

Buprenorfin utskilles hovedsakelig i feces via galleekskresjon av de glukuroniderte metabolittene (70 %), mens resten utskilles via urinen.

Nedsatt leverfunksjon

Effekten av nedsatt leverfunksjon på farmakokinetikken til buprenorfin og nalokson ble evaluert i en studie etter markedsføring.

Tabell 2 oppsummerer resultatene fra en klinisk studie der eksponering av buprenorfin ble fastslått etter administrasjon av buprenorfin/nalokson 2 mg/0,5 mg sublingvaltablett til friske personer, samt personer med varierende grad av nedsatt leverfunksjon.

Tabell 2: Effekt av nedsatt leverfunksjon på farmakokinetiske parametre for buprenorfin etter admininstrering av buprenorfin/nalokson (endring i forhold til friske personer)			
FK parameter	Lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A) (n=9)	Moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B) (n=8)	Alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C) (n=8)
Buprenorfin			
C _{max}	1,2 ganger økning	1,1 ganger økning	1,7 ganger økning
AUC _{last}	Tilsvarende kontrollgruppe	1,6 ganger økning	2,8 ganger økning

Generelt økte plasmaeksposeringen for buprenorfin omtrent 3 ganger hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Akutt buprenorfintoksisitet ble observert hos mus og rotter etter oral og parenteral administrasjon. Median for letal dose (LD₅₀) hos mus var 26, 94 og 261 mg/kg ved henholdsvis intravenøs, intraperitoneal og oral administrasjon. Median for letal dose (LD₅₀) hos rotte var 35, 243 og 600 mg/kg ved henholdsvis intravenøs, intraperitoneal og oral administrasjon.

Når beaglehunder ble dosert kontinuerlig subkutan i én måned, rhesus-aper oralt i én måned og rotter og bavianer intramuskulært i seks måneder, ga buprenorfin bemerkelsesverdig lav vevstoksisitet og biokjemisk toksisitet.

Etter teratologistudier med rotter og kaniner ble det konkludert med at buprenorfin ikke er embryotoksisk eller teratogent, og det har ingen vesentlig effekt på avvenning. Det var ingen bivirkninger på fertilitet eller generell reproduksjonsfunksjon hos rotter, men det ble observert fødselsvansker og økt neonatal mortalitet ved høyeste intramuskulære dose (5 mg/kg/døgn).

Minimal til moderat gallegangshyperplasi med ledsagende peribiliær fibrose, forekom hos hunder etter 52 uker med 75 mg/kg/døgn administrert oralt.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Sitronsyre, vannfri
Laktosemonohydrat
Mannitol
Natriumsitrat
Natriumstearyl fumarat
Pregelatinisert stivelse (mais)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

18 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterpakning av PVC/PE/PVDC-aluminium.

Pakningsstørrelser på 7, 10, 20, 24, 28, 30, 48 eller 50 sublingvaltabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 København S
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

2 mg: 09-7231

8 mg: 09-7232

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 15.12.2011

Dato for siste fornyelse: 22.04.2015

10. OPPDATERINGSDATO

12.10.2021