

1. LEGEMIDLETS NAVN

Bunalict 2 mg/0,5 mg sublingvaltablett
Bunalict 8 mg/2 mg sublingvaltablett

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver Bunalict 2 mg/0,5 mg sublingvaltablett inneholder 2 mg buprenorfin (i form av hydroklorid) og 0,5 mg nalokson (i form av hydrokloriddihydrat).

Hver Bunalict 8 mg/2 mg sublingvaltablett inneholder 8 mg buprenorfin (i form av hydroklorid) og 2 mg nalokson (i form av hydrokloriddihydrat).

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Hver Bunalict 2 mg/0,5 mg sublingvaltablett inneholder 27,34 mg laktose (som monohydrat).

Hver Bunalict 8 mg/2 mg sublingvaltablett inneholder 109,37 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Sublingvaltablett

Bunalict 2 mg/0,5 mg sublingvaltabletter er hvite til gulhvite, runde, bikonvekse, udrasjerte tabletter med en diameter på 6,5 mm og med "N2" gravert på den ene siden og "↑" på den andre siden.

Bunalict 8 mg/2 mg sublingvaltabletter er hvite til gulhvite, runde, bikonvekse, udrasjerte tabletter med en diameter på 10,5 mm og med "N8" gravert på den ene siden og "↑" på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Substitusjonsbehandling ved opioidavhengighet, i sammenheng med medisinsk, sosial og psykologisk behandling. Hensikten med komponenten nalokson er å hindre intravenøst misbruk. Behandlingen er beregnet for bruk hos voksne og ungdom over 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.

Forholdsregler som må tas før oppstart

Før behandlingen startes skal det tas hensyn til type opioidavhengighet (dvs. lang- eller korttidsvirkende opioid), hvor lenge det er siden forrige gang opioider ble brukt, og graden av opioidavhengighet. For å unngå å fremkalle abstinens bør oppstart med buprenorfin/nalokson eller buprenorfin kun foretas når objektive og klare tegn på abstinens kan påvises (vist ved hjelp av f.eks. en poengsum på den validerte COWS-skalaen (Clinical Opioid Withdrawal Scale) som indikerer lett til moderat abstinens).

- For pasienter som er avhengige av heroin eller korttidsvirkende opioider, bør den første dosen av buprenorfin/nalokson tas når tegn på abstinens oppstår, men ikke mindre enn 6 timer etter at pasienten sist brukte opioider.
- For pasienter som bruker metadon, bør den daglige metadondosen reduseres til maksimalt 30 mg/døgn før behandling med buprenorfin/nalokson startes. Den lange halveringstiden til metadon må tas i betraktning når behandling med buprenorfin/nalokson startes. Den første dosen med

buprenorfin/nalokson bør tas først når tegn på abstinens oppstår, men ikke mindre enn 24 timer etter at pasienten sist brukte metadon. Buprenorfin kan utløse abstinenssymptomer hos pasienter som er avhengige av metadon.

Dosering

Oppstart av behandling (induksjon)

Anbefalt startdose for voksne og ungdom over 15 år er to Bunalict 2 mg/0,5 mg. Dette kan oppnås ved bruk av to Bunalict 2 mg/0,5 mg som en enkeltdose, som kan gjentas opptil to ganger på dag 1, for å minimere uønskede abstinenssymptomer og beholde pasienten på behandling.

Under oppstart av behandlingen anbefales daglig tilsyn av administreringen for å sikre riktig sublingval plassering av dosen og for å observere pasientens respons på behandlingen som en veiledning til effektiv dosetitrering i henhold til klinisk effekt.

Dosestabilisering og vedlikeholdsbehandling

Etter oppstartsbehandlingen på dag én, bør pasienten raskt stabiliseres til en vedlikeholdsdose ved titrering til en dose som beholder pasienten på behandling og undertrykker opioidabstinenseffekter, og som styres av revurdering av den kliniske og psykologiske statusen til pasienten. Maksimal daglig dose skal ikke overstige 24 mg buprenorfin.

Under vedlikeholdsbehandling kan det være nødvendig å re-stabilisere pasienten regelmessig på en ny vedlikeholdsdose, som respons på endringer i pasientens behov.

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/2 mg buprenorfin, kan gis 16 mg/4 mg buprenorfin 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 buprenorfin på én og samme dag. For pasienter som er titrert til en daglig dose på > 8 mg buprenorfin/dag, er det mulig at dette regimet ikke er adekvat.

Nedtrapping av medisineringsen

Etter at tilfredsstillende stabilisering er oppnådd kan dosen gradvis reduseres til en lavere vedlikeholdsdose, dersom pasienten samtykker. I enkelte gunstige tilfeller kan behandlingen avbrytes. De tilgjengelige styrkene sublingvaltabletter på 2 mg/0,5 mg og 8 mg/2 mg gjør det mulig å trappe ned dosen. For pasienter som kan trenge en lavere dose buprenorfin, kan 0,4 mg buprenorfin sublingvaltablett benyttes. På grunn av muligheten for tilbakefall må pasientene følges opp etter nedtrapping av medisineringsen.

Bytte mellom buprenorfin og buprenorfin/nalokson

Ved sublingval bruk har buprenorfin/nalokson og buprenorfin tilsvarende kliniske effekter og kan brukes om hverandre. Før bytte mellom buprenorfin/nalokson og buprenorfin skal imidlertid lege og pasient avtale dette, og pasienten skal overvåkes i tilfelle det blir behov for å justere dosen igjen.

Bytte mellom sublingvaltablett og -film (hvis relevant)

Pasienter som bytter mellom buprenorfin/nalokson sublingvaltabletter og buprenorfin/nalokson film bør starte med samme dose som det tidligere administrerte legemidlet. Dosejustering kan imidlertid være nødvendig ved bytte mellom legemidler. På grunn av mulig høyere relativ biotilgjengelighet fra buprenorfin/nalokson film sammenlignet med buprenorfin/nalokson sublingvaltabletter, bør pasienter som bytter fra sublingvaltabletter til film overvåkes for overdosering. Pasienter som bytter fra film til sublingvaltabletter skal overvåkes for abstinens eller andre indikasjoner på underdosering. I kliniske studier var ikke farmakokinetikken til alle dosestyrker og -kombinasjoner av buprenorfin/nalokson film konsekvent tilsvarende de respektive dosestyrkene av buprenorfin/nalokson sublingvaltabletter (se pkt. 5.2). Pasienter

som bytter mellom buprenorfin/nalokson film og buprenorfin/nalokson sublingvaltabletter bør overvåkes i tilfelle det blir behov for å justere dosen igjen. Kombinasjon av ulike formuleringer eller veksling mellom film- og sublingvaltablettformuleringer anbefales ikke.

Spesielle pasientgrupper

Eldre

Sikkerhet og effekt av buprenorfin/nalokson hos pasienter over 65 år er ikke fastslått. Ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Nedsatt leverfunksjon

Siden farmakokinetikken til buprenorfin/nalokson kan være endret hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, anbefales lavere startdose og forsiktig dosetitrering hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Buprenorfin/nalokson er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke nødvendig å justere dosen av buprenorfin/nalokson hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Det bør utvises forsiktighet ved administrering til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min) (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av buprenorfin/nalokson hos barn yngre enn 15 år, er ikke fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Legen må opplyse pasienten om at sublingval bruk er den eneste effektive og trygge administrasjonsmåten for dette legemidlet (se pkt. 4.4). Tabletten skal plasseres under tungen til den er helt oppløst. Pasienten må ikke svelge eller innta mat eller drikke før tabletten er fullstendig oppløst.

Dosen består av flere Bunalict tabletter av ulik styrke, som kan tas samtidig eller i to doser. Den andre dosen skal da tas like etter at den første dosen er oppløst.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Alvorlig respirasjonsinsuffisiens
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon
- Akutt alkoholisme eller delirium tremens.
- Samtidig administrering av opioidantagonister (naltrekson, nalmeften) for behandling av avhengighet av alkohol eller opioider.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Feilbruk, misbruk og uhensiktsmessig bruk

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

Suboptimal behandling med buprenorfin/nalokson 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/nalokson, kan komme til å respondere på ukontrollerte abstinenssymptomer ved å selvmedisinere seg med opioider, alkohol eller andre beroligende midler, som benzodiazepiner.

For å minimere risikoen for feilbruk, misbruk og uhensiktsmessig bruk, bør legen ta nødvendige forholdsregler ved forskrivning og utdeling av buprenorfin, f.eks. ved å unngå å skrive ut flere doser tidlig i behandlingen, og ved å innkalle pasienten til oppfølgingsbesøk med klinisk overvåking av pasienten i henhold til pasientens behov.

Kombinasjonen av buprenorfin og nalokson i Bunalict er ment å hindre feilbruk og misbruk av buprenorfin. Intravenøst eller intranasalt misbruk av Bunalict forventes å være mindre sannsynlig enn for kun buprenorfin, siden naloksonet i Bunalict kan fremkalle abstinens hos pasienter som er avhengige av heroin, metadon eller andre opioidagonister.

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.

Respirasjonsdepresjon

Det er rapportert flere tilfeller av dødsfall på grunn av respirasjonsdepresjon, særlig når buprenorfin ble brukt sammen med benzodiazepiner (se pkt. 4.5), eller når buprenorfin ikke ble brukt som forskrevet. Det er også rapportert dødsfall i forbindelse med samtidig administrering av buprenorfin og andre CNS-hemmende forbindelser, som alkohol eller andre opioider. Dersom buprenorfin administreres til ikke-opioidavhengige personer som ikke har toleranse overfor opioideffekter, kan potensielt dødelig respirasjonsdepresjon forekomme.

Dette legemidlet 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 kan føre til kortpustethet)).

Buprenorfin/nalokson kan forårsake alvorlig, muligens dødelig, respirasjonsdepresjon hos barn og ikke-avhengige personer ved utilsiktet eller tilsiktet inntak. Pasientene må anmodes om å oppbevare blisterpakningen på et trygt sted, å aldri åpne blisterpakningen på forhånd, å oppbevare den utilgjengelig for barn og andre medlemmer av husstanden og å aldri ta medikamentet mens barn ser på. Kontakt akuttmottak/legevakt umiddelbart ved utilsiktet inntak eller mistanke om inntak.

CNS-hemming

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

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

Samtidig bruk av buprenorfin/nalokson 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 Bunalict blir forskrevet samtidig med sedativa, bør laveste effektive dose av sedative legemidler, og behandlingstiden skal være så kort som mulig.

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 buprenorfin/nalokson 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, nevrologisk 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 - (mu)-opioidreseptoren, og kronisk tilførsel fører til opioidavhengighet. Dyrestudier og klinisk erfaring har vist at buprenorfin kan føre til avhengighet, men i mindre grad enn en full agonist, f.eks. morfin.

Brå avbrytelse av behandlingen anbefales ikke siden det kan føre til et forsinket abstinenssyndrom.

Hepatitt og leverskade

Tilfeller av akutt leverskade er rapportert hos opioidavhengige både i kliniske forsøk og i bivirkningsrapporter etter markedsføring. Spekteret av avvik går fra forbigående og asymptomatisk forhøyede levertransaminaser til rapporterte tilfeller av leversvikt, levernekrose, hepatorenalt syndrom, hepatisk encefalopati og død. I mange tilfeller kan allerede eksisterende mitokondrisk svekkelse (genetisk sykdom, avvikende leverenzymmer, infeksjoner med hepatitt B- eller hepatitt C-virus, alkoholmisbruk, anoreksi, samtidig bruk av andre potensielt levertoksiske legemidler) og kronisk sprøytebruk ha en kausativ eller medvirkende rolle. Disse underliggende faktorene må tas i betraktning før forskrivning av buprenorfin/nalokson og under behandlingen.

Ved mistanke om leverpåvirkning er ytterligere biologisk og etiologisk evaluering nødvendig. På bakgrunn av funnene kan legemidlet seponeres forsiktig for å forebygge abstinenssymptomer og tilbakefall til stoffmisbruk. Dersom behandlingen fortsettes, bør leverfunksjonen overvåkes nøye.

Induksjon av opioid abstinenssyndrom

Når behandling med buprenorfin/nalokson påbegynnes, må legen være oppmerksom på at buprenorfin er en partiell agonist og at dette kan fremkalle abstinens hos opioidavhengige pasienter, spesielt dersom det gis mindre enn 6 timer etter forrige bruk av heroin eller annet korttidsvirkende opioid, eller dersom det gis mindre enn 24 timer etter siste metadondose. Pasienten bør overvåkes nøye i overgangsperioden fra buprenorfin eller metadon til buprenorfin/nalokson, ettersom abstinenssymptomer er rapportert. For å unngå å indusere abstinens bør oppstart med buprenorfin/nalokson foretas når objektive tegn på abstinens er tydelige (se pkt. 4.2).

Abstinenssymptomer kan også være forbundet med suboptimal dosering.

Nedsatt leverfunksjon

Effekten av nedsatt leverfunksjon på farmakokinetikken til buprenorfin og nalokson, ble evaluert i en studie utført etter markedsføring. Både buprenorfin og nalokson gjennomgår omfattende metabolisering i leveren, og plasmanivået av både buprenorfin og nalokson var høyere hos pasienter med moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon sammenlignet med friske forsøkspersoner. Pasienten bør overvåkes for tegn og symptomer på plutselig opioidabstinens, toksisitet eller overdose forårsaket av økt nivå av nalokson og/eller buprenorfin.

Leverfunksjonsprøver og dokumentasjon av status for virushepatitt anbefales før behandlingen startes. Pasienter som tester positivt for virushepatitt, som tar andre legemidler (se pkt. 4.5) og/eller som har eksisterende leverdysfunksjon, har større risiko for leverskade. Regelmessig overvåkning av leverfunksjonen anbefales (se pkt. 4.4).

Bunolict sublingvaltabletter bør brukes med forsiktighet hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3 og 5.2). Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon er bruk av buprenorfin/nalokson kontraindisert.

Nedsatt nyrefunksjon

Renal eliminasjon kan forlenges siden 30 % av den administrerte dosen skilles ut gjennom nyrene. Metabolitter av buprenorfin akkumuleres hos pasienter med nyresvikt. Forsiktighet anbefales ved behandling av pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min) (se pkt. 4.2 og 5.2).

CYP 3A-hemmere

Legemidler som hemmer enzymet CYP3A4, kan føre til økt konsentrasjon av buprenorfin. Dosereduksjon av buprenorfin/nalokson kan være nødvendig. Pasienter som allerede behandles med CYP3A4-hemmere, bør få dosen av buprenorfin/nalokson nøye titrert siden en redusert dose kan være tilstrekkelig for disse pasientene (se pkt. 4.5).

Klasseeffekter

Opioider kan gi ortostatisk hypotensjon hos oppegående pasienter.

Opioider kan øke trykket fra cerebrospinalvæsken og forårsake krampeanfall og skal derfor brukes med forsiktighet hos pasienter med hodeskade, intrakranielle skader, ved andre omstendigheter hvor cerebrospinaltrykket kan øke, eller hos pasienter som tidligere har hatt krampeanfall.

Opioider bør brukes med forsiktighet hos pasienter med hypotensjon, prostatahypertrofi eller urinveisstenose.

Opioidindusert miose, endret bevissthetsnivå eller endret oppfatning 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 kan øke trykket i galleblæren og bør brukes med forsiktighet hos pasienter med dysfunksjon i gallegangene.

Opioider bør administreres med forsiktighet til eldre eller svekkede pasienter.

Samtidig bruk av monoaminooksidase-hemmere (MAO-hemmere) kan føre til forsterket opioideffekt, basert på erfaring med morfin (se pkt. 4.5).

Hjelpestoffer

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

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

Pediatrisk populasjon

Bruk hos ungdom (15 - < 18 år)

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Bunalict skal ikke tas sammen med:

- alkoholholdige drikker eller legemidler som inneholder alkohol, da alkohol øker den sedative effekten av buprenorfin (se pkt. 4.7).

Bunalict bør brukes med forsiktighet når det brukes samtidig med:

- 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). Pasienten skal advares om at det er ekstremt farlig å selvmedisinere ikke-forskrevne benzodiazepiner samtidig med bruk av dette preparatet, og bør også informeres om at bruk av benzodiazepiner samtidig med dette preparatet, kun skal skje etter ordinasjon fra lege (se pkt. 4.4).
- Samtidig bruk av buprenorfin/nalokson og gabapentinoider (gabapentin og pregabalin) kan medføre respirasjonshemming, hypotensjon, uttalt sedasjon, koma eller dødsfall (se pkt. 4.4).
- Andre legemidler som virker hemmende på sentralnervesystemet, andre opioidderivater (f.eks. metadon, analgetika og antitussiva), enkelte antidepressiva, sedative H1-reseptorantagonister, barbiturater, andre anxiolytika enn benzodiazepiner, nevroleptika, klonidin og beslektede substanser: slike kombinasjoner forsterker hemmingen av sentralnervesystemet. Den nedsatte årvåkenheten kan gjøre det farlig å kjøre bil og betjene maskiner.
- Dessuten kan det være vanskelig å oppnå tilstrekkelig analgesi ved administrering av en full opioidagonist til pasienter som får buprenorfin/nalokson. Det er derfor mulighet for overdosering ved bruk av en full agonist, spesielt ved forsøk på å overvinne buprenorfins effekt som partiell agonist, eller når plasmanivået av buprenorfin avtar.
- 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).
- Naltrekson og nalmefen er opioidantagonister som kan blokkere de farmakologiske effektene av buprenorfin. Samtidig administrering med buprenorfin/nalokson er kontraindisert på grunn av den potensielt farlige interaksjonen som plutselig kan utløse langvarig og intens opioidabstinens (se pkt. 4.3).
- 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/nalokson, bør overvåkes nøye og kan behøve dosereduksjon dersom de samtidig får potente CYP3A4-hemmere (f.eks. proteasehemmere som ritonavir, nelfinavir eller indinavir, eller azol-antimykotika 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 buprenorfin/nalokson, overvåkes nøye dersom induktorer (f.eks. fenobarbital, karbamazepin, fenytoin, rifampicin) gis samtidig. Det kan være nødvendig å justere buprenorfindosen eller dosen av CYP3A4-induktoren.
- Samtidig bruk av monoaminoxidase-hemmere (MAO-hemmere) kan føre til forsterkede opioideffekter, basert på erfaring med morfin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av Bunalict hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se 5.3). Den potensielle risikoen for mennesker er ikke kjent.

Mot slutten av svangerskapet kan buprenorfin indusere respirasjonsdepresjon hos det nyfødte barnet, selv etter kort tids bruk. Langvarig bruk av buprenorfin i løpet av de siste tre månedene av svangerskapet, kan forårsake abstinenssyndrom hos det nyfødte barnet (f.eks. hypertoni, neonatal tremor, neonatal uro, myoklonus eller kramper). Syndromet er vanligvis forsinket med flere timer til flere døgn etter fødselen.

På grunn av den lange halveringstiden til buprenorfin bør det vurderes neonatal overvåking i flere dager mot slutten av svangerskapet for å forebygge risiko for respirasjonsdepresjon eller abstinenssyndrom hos barnet etter fødselen.

Videre bør bruk av buprenorfin/nalokson under svangerskap vurderes av legen. Buprenorfin/nalokson skal brukes under svangerskap kun dersom den potensielle nytten oppveier den potensielle risikoen for fosteret.

Amming

Det er ikke kjent om nalokson utskilles i morsmelk hos mennesker. Buprenorfin og dets metabolitter utskilles i morsmelk hos mennesker. Det er funnet at buprenorfin hemmer laktasjon hos rotter. Amming bør derfor opphøre under behandling med Bunalict.

Fertilitet

Dyrestudier har vist redusert fertilitet hos hunner ved høye doser (systemisk eksponering > 2,4 ganger høyere enn eksponeringen hos mennesker 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/nalokson har liten til moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner når det administreres til opioidavhengige pasienter. Dette preparatet kan forårsake døsighet, svimmelhet eller nedsatt tenkeevne, spesielt ved behandlingsstart og dosejustering. Dersom det tas sammen med alkohol eller legemidler som virker hemmende på sentralnervesystemet, vil effekten trolig være mer uttalt (se pkt. 4.4 og 4.5).

Pasientene skal advares mot å kjøre bil eller betjene farlige maskiner i tilfelle buprenorfin/nalokson påvirker deres evne til å utføre slike aktiviteter negativt.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De oftest rapporterte behandlingsrelaterte bivirkningene som er rapportert i løpet av kliniske hovedstudier, er forstoppelse og symptomer som ofte er forbundet med seponering (dvs. søvnløshet, hodepine, kvalme, hyperhidrose og smerte). Det er rapportert alvorlige tilfeller av krampeanfall, oppkast, diaré og forhøyede resultater på leverfunksjonsprøver.

Tabell over bivirkninger

I tabell 1 oppsummeres bivirkningene som ble rapportert i kliniske hovedstudier, der 342 av 472 pasienter (72,5 %) meldte om bivirkninger, samt bivirkninger rapportert under overvåking etter markedsføring. Hyppigheten av mulige bivirkninger som er oppgitt nedenfor, defineres slik: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 1: Behandlingsrelaterte bivirkninger rapportert i kliniske studier av buprenorfin/nalokson, samt under overvåking etter markedsføring

Organ- klasesystem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
<i>Infeksiøse og parasittære sykdommer</i>		Influenza Infeksjon Faryngitt Rhinitt	Urinveisinfeksjon Vaginal infeksjon	
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>			Anemi Leukocytose Leukopeni Lymfadenopati Trombocytopeni	
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>			Overfølsomhet	Anafylaktisk sjokk
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>			Nedsatt appetitt Hyperglykemi Hyperlipidemi Hypoglykemi	
<i>Psykiatriske lidelser</i>	Søvnløshet	Angst Depresjon Nedsatt libido Nervøsitet Unormale tanker	Unormale drømmer Uro Apati Depersonalisering Legemiddelavhengighet Euforisk stemningsleie Fiendtlighet	Hallusinasjoner
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	Hodepine	Migrene Svimmelhet Hypertoni Parestesi Somnolens	Amnesi Hyperkinesi Anfall Taleforstyrrelser Tremor	Hepatisk encefalopati Synkope
<i>Øyesykdommer</i>		Amblyopi Forstyrret tårefunksjon	Konjunktivitt Miose	
<i>Sykdommer i øre og labyrint</i>				Vertigo
<i>Hjertesykdommer</i>			Angina pectoris Bradykardi Hjerteinfarkt Palpitasjoner Takykardi	
<i>Karsykdommer</i>		Hypertensjon Vasodilatasjon	Hypotensjon	Ortostatisk hypotensjon
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>		Hoste	Astma Dyspné Gjesping	Bronkospasme Respirasjons-depresjon

<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	Konstipasjon Kvalme	Magesmerter Diaré Dyspepsi Flatulens Oppkast	Munnsår Misfarget tunge	Dental karies
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>				Hepatitt Akutt hepatitt Ikterus Levernekrose Hepatorenalt syndrom
<i>Hud og underhudssykdommer</i>	Hyperhidrose	Kløe Utslett Urtikaria	Akne Alopesi Eksfoliativ dermatitt Tørr hud Hudutvekst	Angioødem
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>		Ryggsmerter Artralgi Muskelspasmer Myalgi	Artritt	
<i>Sykdommer i nyre og urinveier</i>		Unormal urin	Albuminuri Dysuri Hematuri Nefrolitiasse Urinretensjon	
<i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</i>		Erektile dysfunksjoner	Amenoré Ejakulasjonsforstyrrelser Menoragi Metroragi	
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	Abstinenssyndrom	Asteni Brystsmerte Frysninger Pyreksi Sykdomsfølelse Smerter Perifert ødem	Hypotermi	Neonatal abstinenssyndrom
<i>Undersøkelser</i>		Unormal leverfunksjonstest Vekttap	Økt kreatinin i blodet	Forhøyede transaminaser
<i>Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer</i>		Skade	Heteslag	

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Ved intravenøs misbruk av narkotika kan noen rapporterte bivirkninger tilskrives selve misbruket og ikke legemidlet, og disse omfatter lokale reaksjoner, iblant septiske (abscess, cellulitt), og potensielt alvorlig akutt hepatitt og andre infeksjoner, som lungebetennelse, endokarditt (se pkt. 4.4).

Hos pasienter med betydelig narkotikaavhengighet, kan begynnende behandling med buprenorfin føre til lignende abstinenssyndrom som nalokson (se pkt. 4.2 og 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 Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Respirasjonsdepresjon som et resultat av hemming av sentralnervesystemet, er det viktigste symptomet som krever intervensjon ved overdose, fordi det kan føre til respirasjonsstans og død.

Tegn på overdose omfatter også søvnighet, amblyopi, miose, hypotensjon, kvalme, oppkast og/eller taleforstyrrelser.

Behandling

Generelle støttetiltak skal iverksettes, blant annet nøye overvåking av pasientens lunge- og hjertefunksjon. Symptomatisk behandling av respirasjonsdepresjon samt standard intensivbehandling skal iverksettes. Åpne luftveier må sikres, og assistert eller kontrollert ventilering må iverksettes. Pasienten bør flyttes til et sted hvor fullt utstyr for gjenopplivning er tilgjengelig.

Dersom pasienten kaster opp, må det tas forholdsregler for å unngå aspirasjon av oppkastet.

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.

Dersom nalokson brukes, skal den lange virkningstiden til buprenorfin tas i betraktning ved bestemmelse av varigheten av behandling og overvåking for å reversere effektene av en overdose. Nalokson kan bli eliminert raskere enn buprenorfin, noe som kan gjøre at tidligere kontrollerte symptomer på buprenorfinoverdose kommer tilbake, så det kan være nødvendig med en kontinuerlig infusjon. Dersom infusjon ikke er mulig, kan det være nødvendig med gjentatt dosering av nalokson. Pågående intravenøs infusjonshastighet skal titreres i henhold til pasientens respons.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre legemidler med virkning på nervesystemet, legemidler ved opioidavhengighet, ATC-kode: N07BC51

Virkningsmekanisme

Buprenorfin er en partiell opioid-agonist/antagonist som bindes til μ - og κ - (kappa)-opioidreseptorene i hjernen. Effekten ved opioid vedlikeholdsbehandling tilskrives langsomt reversibel binding til μ -opioidreseptorer, noe som over en lengre periode kan redusere den misbrukende pasientens behov for narkotika.

En maksimaleffekt av opioidagonister ble observert i kliniske farmakologistudier med opioidavhengige personer.

Nalokson er en antagonist til μ -opioidreseptorer. Når det gis oralt eller sublingvalt i vanlige doser til pasienter som opplever opioidabstinens, har nalokson liten eller ingen farmakologisk effekt på grunn av den nesten fullstendige førstepassasje-metabolismen. Men når det gis intravenøst til opioidavhengige personer,

forårsaker nalokson i Bunalict betydelige opioidantagonistiske effekter og opioidabstinens og hindrer derfor intravenøst misbruk.

Klinisk effekt og sikkerhet

Data på effekt og sikkerhet av buprenorfin/nalokson er primært hentet fra en ettårig klinisk studie som omfatter en 4-ukers randomisert, dobbeltblind sammenligning av buprenorfin/nalokson, buprenorfin og placebo, etterfulgt av en 48-ukers sikkerhetsstudie av buprenorfin/nalokson. I denne studien ble 326 heroinavhengige pasienter randomisert til å få enten 16 mg buprenorfin/nalokson per dag, 16 mg buprenorfin per dag eller placebo. For pasienter som var randomisert til en av de aktive behandlingene, begynte doseringen med 8 mg buprenorfin på dag 1, etterfulgt av 16 mg (to 8 mg) buprenorfin på dag 2. På dag 3 byttet de som var randomisert til å få buprenorfin/nalokson, til kombinasjonstabletten. Pasientene ble fulgt opp daglig på klinikken (mandag til fredag) for vurdering av dosering og effekt. For helgene fikk de doser de skulle ta hjemme. Studiens primære hensikt var å sammenligne og vurdere effekten av buprenorfin og buprenorfin/nalokson individuelt mot placebo. Andelen av de urinprøvene som ble tatt tre ganger i uken og som var negative for opioider som ikke var med i studien, var statistisk høyere for både buprenorfin/nalokson kontra placebo ($p < 0,0001$) og buprenorfin kontra placebo ($p < 0,0001$).

I en dobbeltblind, dobbeldummy, parallellgruppestudie der man sammenlignet etanolisk buprenorfinoppløsning med en aktiv kontroll (full agonist), ble 162 personer randomisert til å få den etanoliske, sublingvale oppløsningen av buprenorfin i doser på 8 mg/dag (en dose som grovt sett kan sammenlignes med en daglig dose på 12 mg buprenorfin/nalokson), eller to relativt lave doser aktiv kontroll, der én av disse var lav nok til å fungere som et alternativ til placebo, i løpet av en 3 til 10 dagers oppstartsfase, en 16-ukers vedlikeholdsfase og en 7-ukers avrusningsfase. Buprenorfin ble titrert til vedlikeholdsdose ved dag 3, mens doser av aktiv kontroll ble titrert mer gradvis. Basert på andelen pasienter som fortsatte behandlingen og andelen urinprøver som ble tatt tre ganger i uken og som var negative for opioider som ikke var med i studien, var buprenorfin mer effektivt enn den lave kontroll dosen når det gjaldt å beholde heroinavhengige pasienter i behandling og å redusere deres bruk av opioider under behandling. Effekten av buprenorfin, 8 mg per dag, lignet effekten av den moderate dosen av aktiv kontroll, men ekvivalens ble ikke påvist.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Buprenorfin

Absorpsjon

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

Maksimal plasmakonsentrasjon oppnås 90 minutter etter sublingval administrering. Plasmanivået av buprenorfin økte med økende sublingval dose av buprenorfin/nalokson. Både C_{max} og AUC for buprenorfin økte med økende dose (i størrelsesorden 4-16 mg), men økningen var ikke doseproporsjonal.

Tabell 2. Buprenorfins gjennomsnittlige farmakokinetiske parametere

Farmakokinetisk parameter	buprenorfin/nalokson 4 mg	buprenorfin/nalokson 8 mg	buprenorfin/nalokson 16 mg
C_{max} ng/ml	1,84 (39)	3,0 (51)	5,95 (38)
AUC ₀₋₄₈ timer ng/ml	12,52 (35)	20,22 (43)	34,89 (33)

Tabell 3. Endringer i farmakokinetiske parametere for buprenorfin/nalokson film administrert sublingvalt eller bukkalt sammenlignet med buprenorfin/nalokson sublingvaltablett

Dosering	Farmako- kinetisk parameter	Økning i buprenorfin			Farmako- kinetisk parameter	Økning i nalokson		
		Film sublingvalt sammen- lignet med tablett sublingvalt	Film bukkal sammen- lignet med tablett sublingvalt	Film bukkal sammen- lignet med film sublingvalt		Film sublingvalt sammen- lignet med tablett sublingvalt	Film bukkal sammen- lignet med tablett sublingvalt	Film bukkal sammen- lignet med film sublingvalt
1 × 2 mg/0,5 mg	C _{max}	22 %	25 %	-	C _{max}	-	-	-
	AUC _{0-last}	-	19 %	-	AUC _{0-last}	-	-	-
2 × 2 mg/0,5 mg	C _{max}	-	21 %	21 %	C _{max}	-	17 %	21 %
	AUC _{0-last}	-	23 %	16 %	AUC _{0-last}	-	22 %	24 %
1 × 8 mg/2 mg	C _{max}	28 %	34 %	-	C _{max}	41 %	54 %	-
	AUC _{0-last}	20 %	25 %	-	AUC _{0-last}	30 %	43 %	-
1 × 12 mg/3 mg	C _{max}	37 %	47 %	-	C _{max}	57 %	72 %	9 %
	AUC _{0-last}	21 %	29 %	-	AUC _{0-last}	45 %	57 %	-
1 × 8 mg/2 mg pluss 2 × 2 mg/0,5 mg	C _{max}	-	27 %	13 %	C _{max}	17 %	38 %	19 %
	AUC _{0-last}	-	23 %	-	AUC _{0-last}	-	30 %	19 %

Merknad 1. "-" representerer ingen endring når 90 % konfidensintervall for geometrisk gjennomsnittsratio for C_{max}- og AUC_{0-last}-verdier er innenfor 80 % til 125 %.

Merknad 2. Det er ingen data for film styrke 4 mg/1 mg, som har proporsjonal sammensetning med film styrke 2 mg/0,5 mg og samme størrelse som film styrke 2 × 2 mg/0,5 mg.

Distribusjon

Absorpsjonen av buprenorfin etterfølges av en rask distribusjonsfase (distribusjonshalveringstiden er 2 til 5 timer).

Buprenorfin er svært lipofilt, noe som gir rask penetrasjon av blod-hjernebarrieren.

Buprenorfin er ca. 96 % proteinbundet, primært til alfa- og betaglobulin.

Biotransformasjon

Buprenorfin metaboliseres primært ved N-dealkylering via CYP3A4 i levermikrosomer. Modermolekylet og den primære dealkylerte metabolitten norbuprenorfin gjennomgår påfølgende glukuronidering.

Norbuprenorfin bindes til opioidreseptorer *in vitro*, men det er ikke kjent om norbuprenorfin bidrar til samlet effekt av buprenorfin/nalokson.

Eliminasjon

Eliminasjonen av buprenorfin er bi- eller tri-eksponensiell og har en gjennomsnittlig halveringstid fra plasma på 32 timer.

Buprenorfin utskilles hovedsakelig i feces (~70 %) via galleekskresjon av de glukuroniderte metabolittene, mens resten (~30 %) utskilles via urinen.

Linearitet/ikke-linearitet

Buprenorfins C_{max} og AUC øker lineært ved økende dose (i området 4 til 16 mg), selv om økningen ikke er direkte doseproporsjonal.

Nalokson

Absorpsjon og distribusjon

Naloksons maksimale plasmakonsentrasjon var for lav til å vurdere doseproporsjonalitet, og hos syv av åtte forsøkspersoner som hadde plasmanivå av nalokson over kvantifiseringsgrensen (0,05 ng/ml), ble nalokson ikke påvist senere enn 2 timer etter dosering.

Nalokson er ikke vist å påvirke farmakokinetikken til buprenorfin, og buprenorfin sublingvaltabletter og buprenorfin/nalokson sublingvalfilm gir tilsvarende plasmakonsentrasjoner av buprenorfin.

Distribusjon

Nalokson er ca. 45 % proteinbundet, primært til albumin.

Biotransformasjon

Nalokson metaboliseres i leveren, primært ved glukuronidkonjugering, og skilles ut i urin.

Nalokson gjennomgår direkte glukuronidering til nalokson-3-glukuronid, samt N-dealkylering og reduksjon av 6-oksogruppen.

Eliminasjon

Nalokson skilles ut i urin, med en gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid fra plasma på 0,9 til 9 timer.

Spesielle pasientgrupper

Eldre

Det finnes ingen tilgjengelige farmakokinetiske data for eldre pasienter.

Nedsatt nyrefunksjon

Renal eliminasjon spiller en relativt liten rolle (~ 30 %) i total clearance av buprenorfin/nalokson. Ingen doseendring er nødvendig på bakgrunn av nyrefunksjonen, men forsiktighet anbefales ved behandling av pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.3).

Nedsatt leverfunksjon

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

I tabell 4 oppsummeres resultatene fra en klinisk studie hvor eksponeringen av buprenorfin og nalokson ble fastslått etter administrasjon av en buprenorfin/nalokson 2,0/0,5 mg sublingvaltablett til friske forsøkspersoner og til forsøkspersoner med ulik grad av nedsatt leverfunksjon.

Tabell 4. Effekt av nedsatt leverfunksjon på farmakokinetiske parametre til buprenorfin og nalokson etter administrasjon av buprenorfin/nalokson (endring sammenlignet med friske personer)			
PK 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}	Lik kontroll	1,6 ganger økning	2,8 ganger økning
Nalokson			
C _{max}	Lik kontroll	2,7 ganger økning	11,3 ganger økning
AUC _{last}	0,2 ganger lavere	3,2 ganger økning	14,0 ganger økning

Totalt var plasmaeksponeringen for buprenorfin ca. 3 ganger høyere hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, mens plasmaeksponeringen for nalokson økte 14 ganger ved alvorlig nedsatt leverfunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Kombinasjonen av buprenorfin og nalokson er undersøkt i dyrestudier av toksisitet ved akutt og gjentatt dosering (inntil 90 dager hos rotter). Ingen synergistisk økning av toksisitet er observert. Bivirkningene var i

samsvar med den kjente farmakologiske virkningen til opioid-agonistiske og/eller opioid-antagonistiske forbindelser.

Kombinasjonen (4:1) av buprenorfinhydroklorid og naloksonhydroklorid var ikke mutagent i en bakteriell mutasjonstest (Ames-test) og var ikke klastogent i en *in vitro* cytogenetisk analyse av humane lymfocytter eller en intravenøs mikronukleustest med rotter.

Reproduksjonsstudier med buprenorfin og nalokson (forhold 1:1) gitt peroralt, indikerte at embryodødelighet forekom hos rotter ved toksisitet hos mordyret ved alle doser. Den laveste undersøkte dosen representerte eksponeringsrater på 1x maksimal human terapeutisk dose for buprenorfin og 5x maksimal human terapeutisk dose for nalokson, regnet som mg/m². Ingen utviklingstoksitet ble observert hos kaniner ved doser som var toksiske for mordyret. Videre er ingen teratogenitet observert hos rotter eller kaniner. Det er ikke utført noen peri-postnatal studie med buprenorfin/nalokson, men maternal peroral administrering av buprenorfin i høye doser under drektighet og diegiving, resulterte i vanskelig fødsel (kanskje som et resultat av den sedative effekten av buprenorfin), høy neonatal dødelighet og en lett forsinket utvikling av visse nevrologiske funksjoner (underlagskorrigerende refleks og skrekksreaksjon) hos nyfødte rotter.

Administrering av buprenorfin/nalokson i føret til rotter i doser på 500 ppm eller mer, ga redusert fertilitet, vist ved redusert konsepsjonsrate hos hunner. En dose på 100 ppm gitt i føret (estimert eksponering for buprenorfin var ca 2,4 ganger høyere enn ved en dose på 24 mg buprenorfin/nalokson hos mennesker, basert på AUC, og plasmanivået av nalokson var under deteksjonsgrensen hos rotter) hadde ingen negativ effekt på fertilitet hos hunner.

En karsinogenitetsstudie med buprenorfin/nalokson ble utført på rotter ved doser på 7, 30 og 120 mg/kg/dag, med estimert eksponeringsrate på 3 til 75 ganger en daglig sublingval dose hos mennesker på 16 mg, regnet som mg/m². En statistisk signifikant økning i forekomsten av godartede interstitielle (Leydigs) celleadenomer i testikler ble observert i alle doseringsgrupper.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Laktosemonohydrat
Mannitol (E 421)
Maisstivelse
Povidon K 30
Sitronsyre, vannfri
Natriumsitrat
Limesmak
Sitronsmak
Acesulfamkalium
Natriumstearyl fumarat

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.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Barnesikrede endoseblisterpakning: Polyamid/aluminium/PVC/aluminium/PET.

Pakningsstørrelser: 7x1, 28x1 og 49x1 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

2 mg/0,5 mg: 16-11388

8 mg/2 mg: 16-11389

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 06.10.2017

Dato for siste fornyelse: 21.09.2022

10. OPPDATERINGSDATO

04.10.2024