

1. LEGEMIDLETS NAVN

Bugnanto 30 mikrogram/time depotplaster

Bugnanto 40 mikrogram/time depotplaster

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Bugnanto 30 mikrogram/time depotplaster

Hvert depotplaster inneholder 30 mg buprenorfin per 37,5 cm² og frigjør 30 mikrogram buprenorfin per time.

Bugnanto 40 mikrogram/time depotplaster

Hvert depotplaster inneholder 40 mg buprenorfin per 50 cm² og frigjør 40 mikrogram buprenorfin per time.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Depotplaster.

Legemidlet består av et depotplaster som inneholder virkestoffet integrert i et større lyst gulbrunt beskyttelseslag som ikke inneholder virkestoffet. Depotplasteret er rektangulært med avrundede hjørner. Depotplasteret er merket med følgende:

Buprenorphinum 30 µg/h

Buprenorphinum 40 µg/h

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Behandling av moderate, ikke-maligne smerter der opioidbehandling er nødvendig for å oppnå adekvat smertelindring.

Bugnanto er ikke beregnet for behandling av akutte smerter.

Bugnanto er indisert til voksne.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Bugnanto bør administreres hver 7. dag.

Pasienter fra 18 år og oppover

Den laveste dosen (5 mikrogram buprenorfin per time) av depotplasteret bør brukes som startdose. Det bør tas hensyn til pasientens tidligere opioidhistorikk (se pkt. 4.5), samt pasientens nåværende allmenntilstand og medisinske status.

Bugnanto bør ikke brukes i høyere doser enn anbefalt.

Titring

I starten av behandlingen med buprenorfin depotplaster kan tilleggsbehandling med korttidsvirkende analgetika (se pkt. 4.5) brukes ved behov inntil analgetisk effekt av buprenorfin depotplaster er oppnådd.

Under titreringsfasen kan dosen eventuelt justeres hver 3. dag (hver 72. time). Deretter bør et 7-dagers doseringsintervall opprettholdes. Påfølgende doseøkninger kan deretter titreres ut fra behovet for ytterligere smertelindring og pasientens analgetiske respons på depotplasteret.

For å øke dosen kan et plaster med høyere styrke byttes ut med depotplasteret som sitter på, eller en kombinasjon av depotplastre kan settes på forskjellige steder for å oppnå ønsket dose. Det anbefales å ikke sette på mer enn to depotplastre samtidig, opptil en maksimal totaldose av buprenorfin på 40 mikrogram/time. Pasienten bør følges opp grundig og regelmessig for å vurdere optimal dose og behandlingsvarighet.

Overgang fra opioider

Buprenorfin depotplaster kan brukes som et alternativ til behandling med andre opioider. Disse pasientene bør starte med laveste tilgjengelige dose (5 mikrogram/time depotplaster) og fortsette tilleggshandling med korttidsvirkende analgetika (se pkt. 4.5) etter behov under titrering.

Varighet av behandlingen

Bugnanto bør under ingen omstendigheter brukes lenger enn absolutt nødvendig. Hvis langvarig smertebehandling med Bugnanto er nødvendig i lys av sykdommens karakter og alvorlighetsgrad, bør det foretas grundig og regelmessig oppfølging (med opphold i behandlingen ved behov) for å fastslå om, og i hvilken grad, videre behandling er nødvendig.

Seponering

Etter fjerning av depotplasteret, faller serumkonsentrasjonen av buprenorfin gradvis, og den analgetiske effekten vedvarer derfor en viss tid. Dette bør tas hensyn til når behandling med Bugnanto skal etterfølges av andre opioider. Som en generell regel bør et påfølgende opioid ikke gis før 24 timer etter fjerning av depotplasteret. Det foreligger bare begrenset informasjon om startdose av andre opioider administrert etter seponering av depotplasteret (se pkt. 4.5).

Spesielle pasientgrupper

Eldre pasienter

Ingen dosejustering av buprenorfin depotplaster er nødvendig hos eldre pasienter.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen spesiell dosejustering av buprenorfin depotplaster er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Buprenorfin metaboliseres i leveren. Virkningens intensitet og varighet kan påvirkes hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Disse pasientene må derfor overvåkes nøye under behandling med buprenorfin depotplaster.

Det er ikke nødvendig å justere dosen av Bugnanto hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon.

Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon kan akkumulere buprenorfin under behandling med Bugnanto. Alternativ terapi bør vurderes, og buprenorfin depotplaster bør brukes med forsiktighet, eller ikke i det hele tatt, hos slike pasienter.

Pasienter som bruker CYP3A4-hemmere

Siden CYP3A4-hemmere kan øke konsentrasjonen av buprenorfin (se pkt. 4.5), bør pasienter som allerede behandles med CYP3A4-hemmere, få dosen av buprenorfin depotplaster nøye titrert ettersom en redusert dose kan være tilstrekkelig for disse pasientene.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av buprenorfin depotplaster hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. Det er ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte Transdermal bruk.

Behandlingsmål og seponering

Før oppstart av behandling med Bugnanto skal det sammen med pasienten avtales en behandlingsstrategi som inkluderer behandlingsvarighet og -mål samt en plan for behandlingsslutt, i henhold til retningslinjene for smertebehandling. Under behandlingen bør lege og pasient ha hyppig kontakt for å evaluere behovet for fortsatt behandling, vurdere seponering og om nødvendig justere dosene. Når en pasient ikke lenger har behov for behandling med Bugnanto, anbefales det at dosen reduseres gradvis for å forhindre abstinenssymptomer. Dersom det ikke oppnås tilstrekkelig smertelindring, bør muligheten for hyperalgesi, toleranse og progresjon av underliggende sykdom tas i betraktning (se pkt. 4.4).

Behandlingsvarighet

Bugnanto skal ikke brukes lenger enn nødvendig.

Depotplaster som skal sitte på i 7 dager. Plasteret må ikke deles eller klippes i biter.

Applisering av depotplaster

For å sikre effektiv analgetisk effekt av buprenofin og for å minimere potensielle hudreaksjoner (se pkt. 4.4), må følgende instruksjoner følges:

Bugnanto skal appliseres på ikke-irritert, intakt hud på yttersiden av overarmen, øvre del av brystkassen, øvre del av ryggen eller siden av brystkassen, men ikke på hudområder med store arr. Bugnanto skal appliseres på et relativt hårløst eller nesten hårløst hudområde. Hvis ingen områder er tilgjengelige, bør håret på området klippes med saks, ikke barberes.

Hvis applikasjonsstedet må vaskes, skal kun rent vann brukes. Såpe, alkohol, olje, lotion eller slipemidler må ikke brukes. Huden må være tørr før depotplasteret appliseres. Depotplasteret bør appliseres umiddelbart etter at det er tatt ut av den forseglede posen. Etter fjerning av det beskyttende laget presses depotplasteret godt på plass med håndflaten i omtrent 30 sekunder, slik at det blir fullstendig kontakt, spesielt rundt kantene. Hvis kantene på depotplasteret begynner å løsne, kan kantene tapes fast med egnet hudtape slik at plasteret sitter på plass i 7 dager. Plasteret skal sitte på kontinuerlig i 7 dager.

Bading, dusjing eller svømming burde ikke påvirke depotplasteret. Hvis et depotplaster faller av, skal et nytt appliseres og sitte på i 7 dager.

Et nytt depotplaster bør ikke appliseres på samme sted på huden de neste 3–4 ukene (se pkt. 5.2).

Pasienter som bruker plasteret, skal rådes til å unngå å utsette applikasjonsstedet for eksterne varmekilder (se pkt. 4.4).

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Opioidavhengighet og legemiddelassistert rehabilitering
- Tilstander hvor respirasjonssenteret og respirasjonsfunksjonen er betydelig hemmet eller kan bli det
- Pasienter som bruker MAO-hemmere eller har brukt det de siste to ukene (se pkt. 4.5)
- Pasienter som lider av myasthenia gravis
- Pasienter som lider av delirium tremens

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Buprenorfin depotplaster skal brukes med særlig forsiktighet hos pasienter med:

- respirasjonsdepresjon
- Samtidig administrering av CNS-dempende midler (se nedenfor og pkt. 4.5)

- serotonerge midler (se nedenfor og pkt. 4.5)
- psykologisk avhengighet, misbruksprofil og historikk med misbruk av legemidler/ulovlige stoffer og/eller alkohol (se nedenfor)
- søvnapné
- akutt alkoholforgiftning
- hodeskade, intrakranielle skader eller økt intrakranielt trykk, sjokk, nedsatt bevissthet av uklar årsak
- alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).
- konstipasjon

Søvnrelaterte pusteforstyrrelser

Opioider kan forårsake søvnrelaterte pusteforstyrrelser, inkludert sentral søvnapné (CSA) og søvnrelatert hypoksemi. Bruk av opioider øker risikoen for CSA på en doseavhengig måte. Hos pasienter med CSA bør det vurderes å redusere totaldosen av opioider.

Respirasjonsdepresjon

Signifikant respirasjonshemming har vært assosiert med buprenorfin, spesielt intravenøst. En rekke overdosedødsfall har skjedd når misbrukere har misbrukt buprenorfin intravenøst, vanligvis samtidig med benzodiazepiner.

Det er rapportert om ytterligere overdosedødsfall som følge av etanol og benzodiazepiner i kombinasjon med buprenorfin (se pkt. 4.5). Det må utvises forsiktighet ved forskrivning av Bugnanto til pasienter som har, eller mistenkes å ha, problemer med misbruk av ulovlige stoffer/legemidler/alkohol eller alvorlig mental sykdom.

Buprenorfin er en partiell μ -opioide-agonist, som virker som en full agonist når det gjelder analgetisk effekt og som en partiell agonist når det gjelder respirasjonsdempende egenskaper (se pkt. 5.1).

Risiko ved samtidig bruk av sedative legemidler, som benzodiazepiner eller relaterte legemidler

Samtidig bruk av buprenorfin og sedative legemidler som benzodiazepiner eller relaterte legemidler, kan føre til sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og død. På grunn av disse farene bør samtidig forskrivning av disse sedative legemidlene reserveres for pasienter der det ikke er mulig med andre behandlingsalternativer. Dersom det beslutes å forskrive buprenorfin samtidig med sedative legemidler, bør laveste effektive dose brukes og behandlingsvarigheten bør være kortest mulig.

Pasientene bør følges nøye opp med tanke på tegn og symptomer på respirasjonsdepresjon og sedasjon. Det er derfor sterkt anbefalt å informere pasienter og deres omsorgspersoner om å være oppmerksom på disse symptomene (se pkt. 4.5).

Serotonergt syndrom

Samtidig administrering av buprenorfin og andre serotonerge midler, f.eks. en selektiv serotonin-reopptakshemmer (SSRI) eller en serotonin/noradrenalin-reopptakshemmer (SNRI) eller trisykliske antidepressiva, kan gi serotonergt syndrom, en potensielt livstruende tilstand (se pkt. 4.5).

Dersom samtidig behandling med andre serotonerge midler er klinisk indisert, anbefales det at pasientene overvåkes nøye, spesielt ved behandlingsstart og ved doseøkning.

Symptomer på serotonergt syndrom kan omfatte endring av mental status, autonom ustabilitet, nevro-muskulære avvik og/eller gastrointestinale symptomer.

Dersom serotonergt syndrom mistenkes, bør dosereduksjon eller seponering av behandlingen vurderes på bakgrunn av symptomenes alvorlighetsgrad.

Effekter og toleranse ved langvarig bruk

Hos alle pasienter kan det utvikles toleranse mot de analgetiske effektene, hyperalgesi, fysisk avhengighet og psykisk avhengighet ved gjentatt administrering av opioider, mens ufullstendig toleranse utvikles for noen bivirkninger, som opioidindusert konstipasjon. Spesielt hos pasienter med kronisk smerte som ikke skyldes kreft, er det rapportert utilstrekkelig smertelindring etter kontinuerlig opioidbehandling over lengre tid. Ved hver forskrivning anbefales det å revurdere om fortsatt bruk av buprenorfin depotplaster er hensiktsmessig. Dersom det fastslås at pasienten ikke har nytte av fortsatt behandling, bør det foretas en gradvis nedtrapping for å unngå abstinenssymptomer.

Avvikende opioidbruk (misbruk og avhengighet)

Gjentatt bruk av buprenorfin depotplaster kan føre til avvikende opioidbruk (opioid use disorder– OUD). Høye doser og langvarig opioidbehandling kan øke risikoen for å utvikle OUD. Misbruk eller tilsiktet feilbruk av buprenorfin depotplaster kan føre til overdose og/eller dødsfall. Det er høyere risiko for utvikling av OUD hos pasienter med personlig historikk eller familiehistorikk (foreldre eller søsken) med stoffmisbruk (inkludert alkoholmisbruk), hos røykere og hos pasienter med en personlig historikk med andre mentale lidelser (f.eks. depresjon, angst og personlighetsforstyrrelser).

Før oppstart av behandling med buprenorfin og under behandlingen skal behandlingsmål og seponeringsplan avtales med pasienten (se pkt. 4.2). Før og under behandlingen skal pasienten også informeres om risikoene ved og tegnene på OUD. Dersom disse tegnene oppstår, skal pasientene rådes til å kontakte lege.

Pasienter som behandles med opioider, bør overvåkes med tanke på tegn på OUD, f.eks. stoffsøkende atferd (f.eks. ber om ny resept for tidlig), spesielt hos pasienter med økt risiko. Dette omfatter å gjennomgå samtidig bruk av opioider og psykoaktive legemidler (som benzodiazepiner). Hos pasienter med tegn og symptomer på OUD, bør konsultasjon hos en spesialist på avhengighet vurderes. Dersom opioider skal seponeres, se pkt. 4.4 "Effekter og toleranse ved langvarig bruk".

Hos mennesker er det observert begrensede euforiske effekter med buprenorfin. Dette kan resultere i en viss misbruk av legemidlet.

Abstinenssyndrom

Et abstinenssyndrom kan forekomme ved brå seponering av behandlingen. Dersom det forekommer abstinenser (abstinenssyndrom), er disse vanligvis milde, starter etter 2 dager og kan vare i inntil 2 uker. Abstinenssymptomer omfatter agitasjon, angst, nervøsitet, insomni, hyperkinesi, tremor og gastrointestinale sykdommer. Når en pasient ikke lenger har behov for behandling med buprenorfin, anbefales det at dosen reduseres gradvis for å forhindre abstinenssymptomer. Administrering av buprenorfin til personer som er fysisk avhengige av fulle μ -opioid-agonister, kan indusere et abstinenssyndrom, avhengig av graden av fysisk avhengighet samt tidspunktet for administrering og dosen av buprenorfin.

Hudreaksjoner på applikasjonsstedet

For å minimere risikoen for hudreaksjoner på applikasjonsstedet er det viktig å følge doseringanvisningene (se pkt. 4.2).

Reaksjoner på applikasjonsstedet for buprenorfin depotplaster er vanligvis lett til moderat hudinflamasjon (kontaktdermatitt), som kan opptre som erytem, ødem, kløe, utslett, små blemmer (vesikler) og en smertefull/brennende fornemmelse på applikasjonsstedet. Det vanligste er hudirritasjon (kontaktdermatitt), og disse reaksjonene går spontant tilbake når buprenorfin depotplaster blir fjernet.

Pasienter og omsorgspersoner bør oppfordres til å følge med applikasjonsstedet med tanke på slike reaksjoner. Dersom allergisk kontaktdermatitt mistenkes, bør relevante diagnostiseringsprosedyrer utføres for å avgjøre om sensibilisering har oppstått, samt den faktiske årsaken (buprenorfin og/eller andre innholdsstoffer i plasteret).

Siden CYP3A4-hemmere kan øke konsentrasjonen av buprenorfin (se pkt. 4.5), bør pasienter som allerede behandles med CYP3A4-hemmere, få dosen av buprenorfin depotplaster nøyte titrert ettersom en redusert dose kan være tilstrekkelig for disse pasientene.

Buprenorfin depotplaster anbefales ikke til analgesi i den første perioden etter operasjon eller i andre situasjoner karakterisert ved smalt terapeutisk vindu eller raskt svingende analgetisk behov.

Buprenorfin kan senke krampeterskelen hos pasienter som har anfall i historikken.

Endokrint system

Opioider kan påvirke hypothalamus-hypofyse-adrenal-aksen eller hypothalamus-hypofyse-gonadal-aksen. Noen endringer som kan forekomme, er økt serumprolaktin og redusert plasmakortisol og testosteron. Kliniske symptomer kan oppstå på grunn av disse hormonelle endringene.

Pasienter som har feber eller er eksponert for ekstern varme

Pasientene skal rådes til å unngå å utsette applikasjonsstedet for eksterne varmekilder, som for eksempel varmepute, varmeteppe, varmeflaske, varmelampe, badstue, varmt bad og oppvarmet vannseng osv, når de har plasteret på, siden absorpsjonen av buprenorfin kan øke.

Alvorlig febersykdom kan også øke absorpsjonshastigheten fra buprenorfin depotplaster, og det kan føre til økt plasmakonsentrasjon av buprenorfin og dermed øke risikoen for opioidreaksjoner.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekt av andre virkestoffer på farmakokinetikken til buprenorfin

Buprenorfin metaboliseres hovedsakelig ved glukuronidering og i mindre grad (omtrent 30 %) via CYP3A4. Samtidig behandling med CYP3A4-hemmere kan gi forhøyede plasmakonsentrasjoner med forsterket buprenorfin-effekt.

Studier av CYP3A4-hemmeren ketokonazol ga ikke klinisk relevant økning i gjennomsnittlig maksimal (C_{max}) eller total (AUC) buprenorfin-eksponering etter bruk av buprenorfin depotplastre med ketokonazol sammenlignet med buprenorfin depotplastre alene.

Interaksjonen mellom buprenorfin og CYP3A4-induktorer er ikke undersøkt. Samtidig administrasjon av buprenorfin depotplaster og enzyminduktorer (f.eks. fenobarbital, karbamazepin, fenytoin og rifampicin) kan gi økt clearance, som kan medføre redusert effekt.

Reduksjon av leverens blodgjennomstrømning induisert av visse generelle anestetika (f.eks. halotan) og andre legemidler kan gi nedsatt eliminasjonshastighet for buprenorfin via leveren.

Farmakodynamiske interaksjoner

Buprenorfin depotplaster må ikke brukes samtidig med MAO-hemmere eller av pasienter som har fått MAO-hemmere de siste to ukene (se pkt. 4.3).

Bugnano bør brukes med forsiktighet når det brukes samtidig med:

- Sedative legemidler som benzodiazepiner eller relaterte legemidler:
Samtidig bruk av opioider og sedative legemidler som benzodiazepiner eller relaterte legemidler, øker risikoen for sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og død på grunn av additiv CNS-dempende effekt. Dosen og varigheten av samtidig bruk bør være begrenset (se pkt. 4.4).
- Andre CNS-dempende midler: andre opioidderivater (analgetika og antitussiva som inneholder f.eks. morfin, dektropropoksyfen, kodein, dektrometorfan or noskapin). Visse antidepressiva, sedative H1-reseptorantagonister, alkohol, anxiolytika, antipsykotika, klonidin og relaterte forbindelser. Disse kombinasjonene øker den CNS-dempende effekten. Samtidig bruk av buprenorfin og gabapentinoider (gabapentin og pregabalin) kan medføre respirasjonsdepresjon, hypotensjon, dyp sedasjon, koma eller død (se pkt. 4.4).
- Serotonerge legemidler, f.eks. en selektiv serotonin-reopptakshemmer (SSRI) eller en serotonin/noradrenalin-reopptakshemmer (SNRI) eller trisykliske antidepressiva, fordi det øker risikoen for serotonergt syndrom, en potensielt livstruende tilstand (se også pkt. 4.4).
- Antikolinergika eller legemidler med antikolinerg aktivitet (f.eks. trisykliske antidepressiva, antihistaminer, antipsykotika, muskelavslappende midler og Parkinson-legemidler) kan resultere i økte antikolinerge bivirkninger.

Buprenorfin beskrives å virke som en ren my-reseptoragonist ved typisk analgetiske doser. I kliniske studier med buprenorfin depotplaster ble forsøkspersoner som fikk rene my-agonistopioider (inntil 90 mg oral morfin eller orale morfinekvalenter per dag) overført til buprenorfin depotplaster. Det var ingen rapporter om abstinenssyndrom eller opioide abstinenssymptomer under overgang fra opprinnelig opioid til buprenorfin depotplaster (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det finnes ingen eller en begrenset mengde data på bruk av buprenorfin hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Den potensielle risikoen for mennesker er ikke kjent. Buprenorfin krysser placentabarrieren, og buprenorfin og den aktive metabolitten norbuprenorfin kan påvises i serum, urin og mekonium hos nyfødte som har vært eksponert for legemidlet i livmoren.

Mot slutten av graviditeten kan høye buprenorfin-doser gi respirasjonshemming hos nyfødte, selv etter en kort administrasjonsperiode. Langvarig bruk av buprenorfin under graviditet kan føre til neonatalt abstinenssyndrom.

Bugnanto bør derfor ikke brukes under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker effektiv prevensjon, såfremt ikke den potensielle nytten berettiger den potensielle risikoen for fosteret.

Amming

Buprenorfin skilles ut i morsmelk hos mennesker. Studier med rotter har vist at buprenorfin kan hemme laktasjon. Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist utskillelse av buprenorfin i melk (se pkt. 5.3). En risiko for nyfødte/spedbarn kan ikke utelukkes. Bugnanto må brukes med forsiktighet under amming.

Fertilitet

Det foreligger ingen data vedrørende effekten av buprenorfin på fertilitet hos mennesker. I en studie av fertilitet og tidlig embryoutvikling ble det ikke observert påvirkning av reproduksjonsparametre hos hann- og hunnrotter (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Buprenorfin depotplaster har stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Selv når det brukes som forskrevet, kan buprenorfin depotplaster påvirke pasientens reaksjonsevne i en slik grad at trafikksikkerhet og evnen til å bruke maskiner kan svekkes. Dette gjelder spesielt ved behandlingsstart og i kombinasjon med andre sentraltvirkende substanser som alkohol, beroligende midler, sedativer og hypnotika. Legen bør gi en individuell anbefaling. En generell begrensning er ikke nødvendig ved bruk av stabil dose.

Pasienter som påvirkes og opplever bivirkninger (f.eks. svimmelhet, døsighet, tåkesyn) ved behandlingsstart eller ved titrering til en høyere dose, bør ikke kjøre bil eller bruke maskiner i minst 24 timer etter at depotplasteret er fjernet.

4.8 Bivirkninger

Alvorlige bivirkninger som kan være forbundet med klinisk behandling med buprenorfin depotplaster, ligner på bivirkningene som er observert med andre opioidanalgetika, inkludert respirasjonsdepresjon (spesielt når de brukes sammen med andre CNS-hemmere) og hypotensjon (se pkt. 4.4).

Følgende bivirkninger har forekommet:

Svært vanlige ($\geq 1/10$)

Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)

Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)

Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)

Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Organklasser	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	ikke kjent
--------------	---------------	---------	----------------	---------	---------------	------------

Organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet			Overfølsomhet	Anafylaktisk reaksjon		Anafylaktoid reaksjon,
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Anoreksi		Dehydrering		
Psykiatriske lidelser		Forvirring, depresjon, insomni, nervøsitet, angst	Emosjonell labilitet, søvnforstyrrelser, rastløshet, agitasjon, euforisk stemningsleie, hallusinasjoner, nedsatt libido, mareritt, aggresjon	Psykotisk lidelse	Legemiddelavhengighet (se pkt. 4.4), humørsvingninger	Depersonalisering
Nevrologiske sykdommer	Hodepine, svimmelhet, somnolens	Tremor	Sedasjon, dysgeusi, dysartri, hypoestesi, nedsatt hukommelse, migrene, synkope, unormal koordinasjon, oppmerksomhetsforstyrrelse, parestesi	Balanseforstyrrelse, taleforstyrrelse	Ufrivillige muskelsammentreknin- ger	Epileptiske anfall, søvnapnésyndrom, hyperalgesi
Øyesykdommer			Tørre øyne, tåkesyn	Synsforstyrrelser, øyelokksødem, miose		
Sykdommer i øre og labyrint			Tinnitus, vertigo		Øresmerter	
Hjertesykdommer			Palpitasjoner, takykardi	Angina pectoris		
Karsykdommer			Hypotensjon, sirkulasjonskollaps, hypertensjon, rødming	Vasodilasjon, ortostatisk hypotensjon		

Organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	ikke kjent
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Dyspné	Hoste, pipende pust, hikke	Respirasjonssdepresjon, respirasjons svikt, forverret astma, hyperventilering, rhinitt		
Gastrointestinale sykdommer	Obstipasjon, kvalme, oppkast	Magesmerter, diaré, dyspepsi, munntørrehet	Flatulens	Dysfagi, ileus		Divertikulitt
Sykdommer i lever og galleveier						Gallekolikk
Hud- og underhudssykdommer	Pruritus, erytem	Utslett, svetting, eksantem	Tørr hud, elveblest	Ansiktsødem	Pustler, vesikler	Kontaktdermatitt, misfarget hud på applikasjonsstedet
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Muskelsvakhet	Myalgi, muskelspasmer			
Sykdommer i nyre og urinveier			Urininkontinens, urinretensjon, urinhesitasjon			
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer				Erektildysfunksjon, seksuell dysfunksjon		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonssstedet	Reaksjon på applikasjonsstedet, inkludert erytem, ødem, pruritus, utslett	Tretthet, asteni, perifert ødem,	Fatigue, pyreksi, kuldegysninger, ødem, abstinenssyndrom, dermatitt på applikasjonsstedet*, brystmerter	Influensalignende sykdom		Neonatalt abstinenssyndrom, legemiddeltoleranse
Undersøkelser			Forhøyet alaninaminotransferase Vekttap			

Organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	ikke kjent
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer			Ulykkesskade, fall			

¹Omfatter vanlige tegn og symptomer på kontaktdermatitt (irritasjon eller allergi): erytem, ødem, pruritus, utslett, vesikler, smertefull/brennende fornemmelse på applikasjonsstedet.

* I noen tilfeller forekom forsinkede lokale allergiske reaksjoner (allergisk kontaktdermatitt) med klare tegn på inflammasjon. Det kan også forekomme mekanisk skade ved fjerning av plaster (f.eks. laserasjon) hos pasienter med skjør hud. Kronisk inflammasjon kan føre til langvarig sekvele, som postinflammatorisk hyper- og hypopigmentering, samt tørre, tykke, skjellete hudlesjoner som kan ha stor likhet med arr. I slike tilfeller bør behandling med Bugnanto seponeres (se pkt. 4.3 og 4.4).

Legemiddelavhengighet

Gjentatt bruk av buprenorfin kan føre til legemiddelavhengighet, selv ved terapeutiske doser. Risikoen for legemiddelavhengighet kan variere avhengig av pasientenes individuelle risikofaktorer, dosering og varighet av opioidbehandling (se pkt. 4.4).

Bugnanto medfører lav risiko for fysisk avhengighet. Etter seponering av buprenorfin depotplaster er abstinenssymptomer lite sannsynlig. Dette kan skyldes svært langsam dissosiasjon av buprenorfin fra opioidreseptorer og gradvis fall i plasmakonsentrasjonen av buprenorfin (vanligvis over en periode på 30 timer etter fjerning av siste plaster). Abstinenssymptomer som ligner dem som oppstår ved opioidseponering, kan imidlertid ikke utelukkes helt etter langtidsbruk av buprenorfin depotplaster. Disse symptomene omfatter agitasjon, angst, nervøsitet, insomni, hyperkinesi, tremor og gastrointestinale sykdommer.

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

Det kan forventes tilsvarende symptomer som med andre sentraltvirkende analgetika. Disse omfatter respirasjonsdepresjon, inkludert apné, sedasjon, døsighet, kvalme, oppkast, sirkulasjonssvikt og uttalt miose.

Behandling

Fjern eventuelle depotplastre fra pasientens hud. Sikre og oppretthold frie luftveier, hjelp eller kontroller respirasjonen etter behov og oppretthold adekvat kroppstemperatur og væskebalanse. Oksygen, intravenøse væsker, vasopressorer og andre støttende tiltak bør brukes etter behov.

En spesifikk opioidantagonist, som nalokson, kan reversere effektene av buprenorfin, men nalokson kan reversere effektene til buprenorfin mindre effektivt enn for andre my-opioidagonister. Kontinuerlig behandling med intravenøs nalokson bør starte med vanlig dose, men høyere dose kan være nødvendig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Analgetika, opioider, oripavinderivater. ATC-kode: N02A E01

Virkningsmekanisme

Buprenorfin er en μ -opioidagonist som virker som en full agonist når det gjelder analgesi, og som en partiell agonist når det gjelder respirasjonshemmende egenskaper. Den har dessuten antagonistisk virkning på kappa-opioidreseptoren.

Andre farmakologiske virkninger: In vitro-studier og dyrestudier tyder på at naturlige opioider, som morfin, har en rekke virkninger på immunsystemets elementer. Den kliniske relevans av disse funnene er ikke kjent. Det er ikke kjent hvorvidt buprenorfin, som er et halvsyntetisk opioid, har lignende immunologiske virkninger som morfin.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekt er vist i syv pivotale fase III-studier av opptil 12 ukers varighet, der det deltok pasienter med ikke-maligne smerter av ulik etiologi. Det deltok blant annet pasienter med moderate og sterke artrosesmerter og ryggsmarter. Buprenorfin depotplaster har gitt klinisk signifikant reduksjon i smertescore (omtrent 3 punkter på BS-11-skalaen) og signifikant bedre smertekontroll sammenlignet med placebo.

Det er også blitt utført en langtids, åpen forlengelsesstudie (n=384) på pasienter med ikke-maligne smerter. Med fast dosering opprettholdt 63 % av pasientene smertekontroll i 6 måneder, 39 % av pasientene i 12 måneder, 13 % av pasientene i 18 måneder og 6 % i 21 måneder. Omtrent 17 % ble stabilisert på dosen 5 mikrogram/time, 35 % på dosen 10 mikrogram/time og 48 % på dosen 20 mikrogram/time.

Buprenorfin medfører en mulig risiko for respirasjonsdepresjon. Det foreligger imidlertid evidens for at buprenorfin er en partiell agonist når det gjelder respirasjonshemmende virkning, og det er rapportert en maksimal effekt etter intravenøse doser på over 2 mikrogram/kg. Respirasjonsdepresjon ser ut til å forekomme sjelden ved terapeutiske doser med transdermale preparater (opptil 40 mikrogram/time).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Hvert depotplaster avgir buprenorfin i fast mengde i inntil syv dager. «Steady-state» oppnås etter andre applisering. Etter fjerning av Bugnanto faller buprenorfin-konsentrasjonen med en gjennomsnittlig halveringstid i området 31 til 45 timer.

Absorpsjon

Etter applisering av Bugnanto diffunderer buprenorfin fra depotplasteret og gjennom huden. I kliniske farmakologiske studier var median tid til frisetting av buprenorfin fra buprenorfin depotplaster i en påviselig konsentrasjon (25 pikogram/ml), ca. 17 timer. Analyse av gjenværende buprenorfin i depotplastre etter 7 dagers bruk viser at 15 % av den opprinnelige mengden frigis. En biotilgjengelighetsstudie bekrefter sammenlignet med intravenøs administrasjon at denne mengden absorberes systemisk. Buprenorfin-konsentrasjonen er relativt konstant i 7-dagersperioden med depotplaster.

Applikasjonssted:

En studie med friske forsøkspersoner viste at den farmakokinetiske profilen til buprenorfin frigitt fra buprenorfin depotplaster er tilsvarende ved applisering på yttersiden av overarmen, øvre del av brystkassen, øvre del av ryggen og siden av brystkassen (midtre aksillærlinje, 5. interkostale mellomrom). Absorpsjonen varierer til en viss grad avhengig av applikasjonssted, og eksponeringen er på det meste omtrent 26 % høyere ved påføring på øvre del av ryggen sammenlignet med siden av brystkassen.

I en studie med friske forsøkspersoner som fikk buprenorfin depotplaster gjentatte ganger samme sted, ble det observert en nesten doblet eksponering med en 14 dagers hvileperiode. Derfor anbefales det å bytte applikasjonssted, og et nytt depotplaster bør ikke appliseres på samme sted på huden de neste 3–4 ukene.

I en studie med friske forsøkspersoner ga en varmepute lagt direkte på depotplasteret, en forbigående økning av blodkonsentrasjonen av buprenorfin på 26–55 %. Konsentrasjonen ble normalisert i løpet av 5 timer etter at varmen ble fjernet. Det anbefales derfor å ikke legge direkte varmekilder, som varmeflasker, varmeputer eller varmeteppe, direkte på depotplasteret (se pkt. 4.4). En varmepute lagt på applikasjonsstedet umiddelbart etter at depotplasteret er fjernet, påvirker ikke absorpsjonen fra huddepotet.

Distribusjon

Det er evidens for enterohepatisk kretsløp.

Studier med ikke-drektige og drektige rotter har vist at buprenorfin passerer blod/hjerne- og placenta-barrieren. Konsentrasjoner i hjernen (som kun inneholdt uendret buprenorfin) etter parenteral administrasjon var 2–3 ganger høyere enn etter oral administrasjon. Etter intramuskulær eller oral administrasjon synes buprenorfin å akkumuleres i fosterets gastrointestinallumen – trolig som følge av galleutskillelse siden enterohepatisk kretsløp ikke er fullt utviklet.

Buprenorfin er ca. 96 % bundet til plasmaproteiner.

Studier av intravenøs buprenorfin har vist et stort distribusjonsvolum, noe som tyder på bred distribusjon av buprenorfin. I en studie av intravenøs buprenorfin hos friske forsøkspersoner var distribusjonsvolumet ved «steady-state» 430 liter, noe som gjenspeiler virkestoffets store distribusjonsvolum og lipofilitet. Etter intravenøs administrasjon utskilles buprenorfin og dets metabolitter i gallen, og distribueres i løpet av minutter til cerebrospinalvæsken. Buprenorfin-konsentrasjonen i cerebrospinalvæsken synes å være fra omtrent 15 % til 25 % av samtidig plasmakonsentrasjon.

Biotransformasjon og eliminasjon

Metaboliseringen av buprenorfin i huden etter applisering av buprenorfin depotplaster, er ubetydelig. Etter transdermal applikasjon elimineres buprenorfin via levermetabolisering med påfølgende galleutskillelse og nyreutskillelse av oppløselige metabolitter. Levermetabolisering, via CYP3A4- og UGT1A1/1A3-enzymene, gir to hovedmetabolitter, henholdsvis norbuprenorfin og buprenorfin-3-O-glukuronid. Norbuprenorfin glukuronideres før eliminasjon. Buprenorfin elimineres også i feces. I en studie med postoperative pasienter viste total eliminasjon av buprenorfin seg å være ca. 55 liter/time.

Norbuprenorfin er den eneste kjente aktive metabolitten av buprenorfin.

Effekt av buprenorfin på farmakokinetikken til andre virkestoffer:

Basert på *in vitro*-studier med mikrosomer og hepatocytter fra mennesker, har ikke buprenorfin potensial til å hemme metabolisme katalysert av CYP450-enzymene CYP1A2, CYP2A6 og CYP3A4 ved konsentrasjoner som oppnås ved bruk av buprenorfin 20 mikrogram/time depotplaster. Effekt på metabolisme katalysert av CYP2C8, CYP2C9 og CYP2C19 er ikke undersøkt.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Reproduksjons- og utviklingstoksisitet

Det ble ikke observert påvirkning på fertilitet eller generell reproduksjonsevne hos rotter behandlet med buprenorfin. I toksisitetsstudier av embryoføtal utvikling etter administrering av buprenorfin hos rotter og kaniner, ble det ikke observert effekter av embryoføtal toksisitet. I en studie av pre- og postnatal utviklingstoksisitet av buprenorfin hos rotter forekom mortalitet og nedsatt kroppsvekt hos avkom og samtidig redusert fødeinntak og kliniske tegn hos mordyret.

Gentoksisitet

Et standardoppsett av gentoksisitetstester indikerer at buprenorfin ikke er gentoksisk.

Karsinogenitet

I langtidsstudier med rotter og mus var det ingen holdepunkter for karsinogent potensiale av betydning for mennesker.

Systemisk toksisitet og hudtoksisitet

I toksisitetsstudier med enkeltdoser og gjentatt dosering til rotter, kaniner, marsvin, hunder og minigriser, ga buprenorfin depotplaster minimale eller ingen systemiske bivirkninger, mens hudirritasjon ble observert hos alle undersøkte arter. Tilgjengelige toksikologiske data indikerer ikke at tilsetningsstoffene i depotplasteret har et allergifremkallende potensiale.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Dekkpapir (fjernes før plasteret appliseres):

Poly(etylentereftalat)-folie, silikonisert

Klebende matriks (inneholder buprenorfin):

Levulinsyre

Oleyloleat

Povidon K90

Poly[akrylsyre-ko-butylakrylat-ko-(2-etylheksyl)akrylat-ko-vinylacetat] (5:15:75:5)

Separasjonsfilm (mellom de klebende matriksene med og uten buprenorfin):

Poly(etylentereftalat)-folie

Dekkplaster:

Akrylatkleber

Polyuretan-folie på baksiden

Trykkfarge

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hvert depotplaster er individuelt pakket i en barnesikret pose laget av PET/Alu/PE.

Eske med 4, 8 eller 12 depotplastre.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Brukte depotplastre skal brettes sammen med det klebende laget innover. 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)

21-14068
21-14069

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 24. mai 2022
Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

19.12.2024