

1. LEGEMIDLETS NAVN

Buprenorphine G. L. Pharma 0,2 mg sublingvaltabletter
Buprenorphine G. L. Pharma 0,4 mg sublingvaltabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Buprenorphine G. L. Pharma 0,2 mg sublingvaltabletter
Hver sublingvaltablett inneholder 0,2 mg buprenorfin (tilsvarende 0,216 mg buprenorfinhydroklorid).
Buprenorphine G. L. Pharma 0,4 mg sublingvaltabletter
Hver sublingvaltablett inneholder 0,4 mg buprenorfin (tilsvarende 0,432 mg buprenorfinhydroklorid).

Hjelpestoff med kjent effekt

Buprenorphine G. L. Pharma 0,2 mg: éen tablett inneholder 29,844 mg laktosemonohydrat.
Buprenorphine G. L. Pharma 0,4 mg: én tablett inneholder 29,628 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Sublingvaltablett

Buprenorphine G. L. Pharma 0,2 mg sublingvaltabletter er hvite til off-white, runde, bikonvekse, merket med «I» på en side med en diameter på ca. 5 mm.

Buprenorphine G. L. Pharma 0,4 mg sublingvaltabletter er hvite til off-white, runde, bikonvekse, glatt på begge sider, med en diameter på ca. 5 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Buprenorphine G. L. Pharma brukes til behandling av alvorlige postoperative smerter hos voksne.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Generelt bør doseringen av Buprenorphine G. L. Pharma alltid tilpasses pasientens smerter og individuelle følsomhet.

Fordi den smertestillende effekten starter sakte, er disse sublingvale tablettene ikke egnet for behandling av akutte smerter. Behandling bør derfor startes med for eksempel den parenterale formen av buprenorfin. Behandlingen kan deretter fortsette med den sublingvale formen. Anbefalt dose er 0,2–0,4 mg, hver 6.-8. time etter behov.

Varighet av behandlingen

Buprenorphine G. L. Pharma skal ikke brukes i mer enn 6-7 dager. Hvis langvarig smertebehandling er nødvendig, bør det foretas regelmessige kontroller med korte intervaller (om nødvendig med pauser i behandlingen) for å fastslå om og ved hvilken dose. Buprenorphine G. L. Pharma skal ikke brukes lenger enn nødvendig.

Behandlingskontroll

Respirasjonsdepresjon kan delvis reverseres med nalokson. I mer alvorlige tilfeller bør hjelp til pusting vurderes.

Spesielle pasientpopulasjoner

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Buprenorfin metaboliseres i leveren. Ved moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon er plasmanivåene forhøyet sammenlignet med friske forsøkspersoner (se pkt. 5.2). Buprenorphine G. L. Pharma bør brukes med forsiktighet hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. Lavere startdoser og forsiktig dosetitrering kan være nødvendig. Pasienter bør overvåkes for tegn og symptomer på toksisitet eller overdosering forårsaket av økte buprenorfinnivåer (se pkt. 4.4). Buprenorphine G. L. Pharma er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Ettersom buprenorfin hovedsakelig elimineres gjennom levermetabolisme, er det ikke nødvendig med dosejustering hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon. Forsiktighet anbefales imidlertid hos pasienter alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Buprenorphine G. L. Pharma er ikke anbefalt hos barn på grunn av utilstrekkelig med data på sikkerhet og effekt.

Eldre

En enkeltdose på 0,2 mg er tilstrekkelig i de fleste tilfeller. I noen tilfeller (f.eks. eldre pasienter med nedsatt leverfunksjon) bør dosen reduseres og gradvis justeres i henhold til pasientens respons.

Administrasjonsmåte

Kun til sublingval bruk.

De sublingvale tablettene må ikke suges, tygges eller svelges.

Tablettene kan ikke deles.

De sublingvale tablettene plasseres under tungen, hvor de løses opp i løpet av 5 til 10 minutter. Hos pasienter med svært tørr munnslimhinne kan noen få dråper væske fremskynde oppløsningsprosessen.

Behandlingsmål og seponering

Før oppstart av behandling med Buprenorphine G. L. Pharma, bør en behandlingsstrategi som inkluderer behandlingsvarighet og behandlingsmål samt en plan for avslutning av behandlingen, avtales med pasienten, i henhold til retningslinjer for smertebehandling. Under behandlingen bør det være hyppig kontakt mellom legen og pasienten for å evaluere behovet for videre behandling, vurdere seponering og for å justere doseringen hvis det er nødvendig. Når en pasient ikke lenger trenger behandling med Buprenorphine G. L. Pharma kan det være tilrådelig å trappe ned dosen gradvis for å forebygge abstinenssymptomer. I fravær av tilstrekkelig smertekontroll skal muligheten for hyperalgesi, toleranse og progresjon av underliggende sykdom vurderes (se pkt. 4.4).

4.3 Kontraindikasjoner

Buprenorphine G. L. Pharma må ikke brukes i følgende tilfeller:

- overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- alvorlig respirasjonsinsuffisiens
- alvorlig nedsatt leverfunksjon
- akutt alkoholisme eller delirium tremens

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Risiko ved samtidig bruk av sedativa som for eksempel benzodiazepiner eller lignende legemidler
Samtidig bruk av Buprenorphine G. L. Pharma og sedative midler som benzodiazepiner eller beslektede legemidler kan føre til sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og død. Basert på disse risikoene er samtidig forskrivning med slike sedativer kun indisert hos pasienter der det ikke finnes alternative behandlingsmuligheter. Likevel, hvis samtidig forskrivning av Buprenorphine G. L. Pharma sammen med sedativer anses som nødvendig, bør laveste effektive dose brukes og behandlingsvarigheten bør være så kort som mulig. Pasienter bør overvåkes nøye for tegn og symptomer på respirasjonsdepresjon og sedasjon. I denne forbindelse anbefales det sterkt å informere pasienter og deres omsorgspersoner om disse symptomene (se pkt. 4.5)

Respirasjonsdepresjon

Som med andre potente opioider kan klinisk signifikant respirasjonsdepresjon forekomme innenfor det anbefalte doseområdet hos pasienter som bruker terapeutiske doser av buprenorfin. Dette legemidlet må brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt respirasjonsfunksjon (f.eks. kronisk obstruktiv lungesykdom, astma, cor pulmonale, redusert respiratorisk reserve, hypoksi, hyperkapni eller eksisterende respirasjonsdepresjon). Særlig forsiktighet anbefales når buprenorfin administreres til pasienter som for tiden tar eller nylig har brukt legemidler med sentralt dempende/respiratorisk dempende effekt (se pkt. 4.5). Overvåking er nødvendig for pasienter med fysiske og/eller ovennevnte farmakologiske risikofaktorer, og en dosereduksjon kan vurderes.

Søvnrelaterte pusteforstyrrelser

Opioider kan forårsake søvnrelaterte pusteforstyrrelser, inkludert sentral søvnapné og søvnrelatert hypoksemi. Bruk av opioider øker risikoen for sentral søvnapné på en doseavhengig måte. Hos pasienter med sentral søvnapné skal reduksjon av opioiddosen vurderes.

Serotonergt syndrom

Samtidig administrering av Buprenorphine G. L. Pharma og andre serotonerge legemidler 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 inkluderer, men er ikke begrenset til, humørforandringer, autonom ustabilitet, nevrologiske abnormaliteter og/eller gastrointestinale symptomer. Hvis serotonergt syndrom mistenkes bør dosereduksjon eller seponering vurderes, avhengig av symptomenes alvorlighetsgrad.

Toleranse og problematisk opioidbruk (misbruk og avhengighet)

Toleranse, fysisk og psykisk avhengighet og problematisk opioidbruk (OUD) kan utvikles ved gjentatt administrering av opioider som Buprenorphine G. L. Pharma. Gjentatt bruk av Buprenorphine G. L. Pharma kan føre til problematisk opioidbruk. En høyere dose og lengre varighet av opioidbehandling kan øke risikoen for å utvikle problematisk opioidbruk. Misbruk eller tilsiktet feilbruk av Buprenorphine G. L. Pharma kan føre til overdose og/eller dødsfall. Risikoen for å utvikle problematisk opioidbruk er økt hos pasienter som tidligere har opplevd eller har en familiehistorikk (foreldre eller søsken) med narkotikamisbruk (inkludert alkoholmisbruk), hos pasienter som bruker tobakk eller hos pasienter som har hatt andre psykiske lidelser (f.eks. alvorlig depresjon, angst og personlighetsforstyrrelser).

Før oppstart av og under behandling med Buprenorphine G. L. Pharma bør behandlingsmål og en seponeringsplan avtales med pasienten (se pkt. 4.2). Før og under behandling bør pasienten også informeres om risikoene og tegn på problematisk opioidbruk. Dersom slike tegn oppstår, skal pasienten rådes til å kontakte legen.

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

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

Bruk hos opioidavhengige pasienter

Buprenorfinholdige smertestillende legemidler kan utløse abstinenssymptomer hos opioidavhengige pasienter som mottar fulle opioidagonister som metadon eller heroin. Tilsvarende bør buprenorfin som smertestillende kun forskrives med forsiktighet til kjente misbrukere eller pasienter med en historie med opioidavhengighet.

Nedsatt leverfunksjon

I en studie etter markedsføring ble effekten av nedsatt leverfunksjon på farmakokinetikken til buprenorfin undersøkt. Siden buprenorfin hovedsakelig metaboliseres i leveren, er det funnet forhøyede plasmanivåer hos pasienter med moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon. Pasienter bør overvåkes for tegn og symptomer på toksisitet eller overdose som følge av økte buprenorfin-konsentrasjoner.

Buprenorfin bør brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Hos pasienter med alvorlig leversvikt er bruk av buprenorfin kontraindisert.

Det er vist at buprenorfin øker trykket i galleveiene i tilsvarende grad som andre opioide analgetika, og må derfor administreres med forsiktighet til pasienter med svekket galleveisfunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Utskillelse via nyrene kan være forlenget, ettersom omtrent 30 % av den administrerte dosen utskilles via nyrene. Akkumulering av buprenorfinmetabolitter forekommer hos pasienter med nyresvikt. Spesiell forsiktighet er nødvendig ved behandling av pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller alvorlig nyresvikt ($CL_{cr} < 30 \text{ mL/min}$).

Kardiovaskulære effekter

Buprenorfin kan forårsake svakt nedsatt pulsrate og blodtrykk hos noen pasienter.

Som andre opioider, kan buprenorfin medføre ortostatisk hypotensjon hos ambulante pasienter.

Hodeskade og økt intrakranielt trykk

Som andre potente opioider, kan buprenorfin øke det cerebrospinale væsketrykket og bør brukes med forsiktighet hos pasienter med hodeskade, intrakranielle lesjoner og andre tilstander som kan innebære økt cerebrospinalt væsketrykk. Denne effekten i kombinasjon med den respirasjonsdempende effekten kan være betydelig forsterket hos pasienter med hodeskader. Siden buprenorfin også kan forårsake miose og endringer i bevissthetsnivået, kan klinisk utvikling hos pasienter med hodeskader maskeres og vurdering av det kliniske bildet kan bli forvrengt.

Akutte abdominale tilstander

Som med andre agonister av μ -opioid-reseptoren, kan administrering av buprenorfin maskere forekomst eller klinisk forløp av akutte abdominale tilstander.

Generelle advarsler ved bruk av legemidler i opioid-klassen

Det kreves spesielt nøye medisinsk overvåkning hos pasienter med følgende tilstander:

- myksødem eller hypotyreoidisme
- binyreinsuffisiens (f.eks. Addisons sykdom)
- CNS-depresjon eller koma
- toksiske psykoser
- prostatahypertrofi eller ureterstenose
- kyfoskopiose med restriktiv luftveissykdom
- forsiktighet hos eldre eller svekkede pasienter og hos pasienter nylig behandlet med narkotiske analgetika

Buprenorphine G. L. Pharma inneholder laktosemonohydrat og natrium. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Serotonerge legemidler

Serotonerge legemidler som MAO-hemmere, selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI), serotonin-noradrenalinreopptakshemmere (SNRI) eller trisykliske antidepressiva kan øke risikoen for serotonergt syndrom, en potensielt livstruende tilstand (se pkt. 4.4). Risikoen for serotonergt syndrom er lav ved bruk av buprenorfin, men det har blitt observert med andre opioider.

Sedativer som for eksempel benzodiazepiner eller lignende legemidler

Samtidig bruk av opioider og sedativer som benzodiazepiner eller lignende legemidler øker risikoen for sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og dødsfall på grunn av en additiv CNS-hemmende effekt. Dose og varighet ved samtidig bruk bør begrenses (se pkt. 4.4).

Alkoholholdige drikker eller legemidler som inneholder alkohol

Buprenorfin skal ikke tas sammen med alkoholholdige drikker eller legemidler som inneholder alkohol. Den sedative effekten av buprenorfin forsterkes av alkohol (se pkt. 4.7).

Andre hemmere av sentralnervesystemet

Hvis det tas sammen med buprenorfin, kan den dempende effekten på sentralnervesystemet øke. Det reduserte oppmerksomhetsnivået kan gjøre det farlig å kjøre kjøretøy og bruke maskiner. Sentralnervøse dempende midler inkluderer andre opioider (som metadon, analgetika, hostedempende midler), anestetika, fenotiaziner, andre beroligende midler og sedative hypnotika, visse antidepressiva, sedative H1-reseptorantagonister, barbiturater, angstdempende midler utenom benzodiazepiner, nevroleptika, klonidin og relaterte stoffer. Når slike legemiddelkombinasjoner vurderes, er det viktig at dosen av ett eller begge legemidler reduseres.

Samtidig bruk av Buprenorphine G. L. Pharma med andre sentralnervøse dempende midler og gabapentinoider (gabapentin og pregabalin) kan føre til respirasjonsdepresjon, hypotensjon, dyp sedasjon, koma eller død (se pkt. 4.4).

Samtidig administrering av buprenorfin og antikolinergika eller legemidler med antikolinerg effekt (f.eks. trisykliske antidepressiver, antihistaminer, antipsykotika, muskelrelakserende midler, legemidler til bruk ved Parkinsons sykdom) kan føre til økning i antikolinerge bivirkninger.

Naltrekson

Naltrekson er en opioidantagonist som kan blokkere de farmakologiske effektene av buprenorfin. Hos pasienter som har utviklet en fysisk avhengighet av buprenorfin, bør samtidig bruk av naltrekson og buprenorfin unngås på grunn av den potensielle interaksjonen som hindrer effektiv smertebehandling og kan føre til plutselig oppstart av opioidabstinenssymptomer

Andre opioide analgetika

Den antinociceptive effekten av fullagonist-opioider kan bli svekket av den partielle agonisten buprenorfin som følge av konkurrerende reseptorblokkering. Hos pasienter som har utviklet fysisk avhengighet av fullagonister, kan administrering av den partielle agonisten buprenorfin utløse abstinenssymptomer (se også «Bruk hos opioidavhengige pasienter», pkt. 4.4).

CYP3A4-hemmere

Siden buprenorfin metaboliseres via enzymet CYP3A4, kan samtidig administrasjon av CYP3A4-hemmere føre til redusert clearance av buprenorfin. I en interaksjonsstudie med buprenorfin og ketokonazol ble forhøyede konsentrasjoner av både buprenorfin og norbuprenorfin målt. Derfor kreves nøye overvåking av pasienter som får buprenorfin sammen med CYP3A4-hemmere som makrolidantibiotika (f.eks. erytromycin), azol-antimykotika (f.eks. ketokonazol), gestoden, triacetyloleandomycin eller hiv-proteasehemmere (f.eks. ritonavir, indinavir, saquinavir og

atazanavir). Forsiktighet anbefales ved administrering av Buprenorphine G. L. Pharma til pasienter som bruker disse legemidlene, og dosejusteringer bør vurderes ved behov.

CYP3A4-induktorer

CYP3A4-induktorer, som fenobarbital, rifampicin, karbamazepin og fenytoin, induserer metabolismen og kan forårsake økt clearance av buprenorfin. Forsiktighet må utvises når Buprenorphine G.L. Pharma blir administrert til pasienter som får slike legemidler, og om nødvendig skal dosejustering vurderes.

Monoaminoksidasehemmere (MAO-hemmere)

Basert på erfaring med morfin, kan effekten av opioider potenseres (se pkt. 4.4).

Hos pasienter som tidligere er behandlet med visse antidepressiva (MAO-hemmere) i løpet av de siste 14 dagene før opioidbruk, er det en teoretisk mulighet for livstruende interaksjoner som påvirker hjernen, pusten og blodsirkulasjonsfunksjonene. Slike kombinasjoner bør unngås i opptil 2 uker etter seponering av MAO-hemmere.

I ett tilfelle ble det rapportert om en mulig interaksjon mellom intravenøs Buprenorphine G. L. Pharma og fenpropion, som førte til purpura.

Annet

En reduksjon i leverperfusjon, som kan forårsakes av visse generelle anestetika (f.eks. halotan) og andre legemidler, kan forsinke den hepatiske eliminasjonen av buprenorfin. Ettersom leverens eliminasjon spiller en relativt stor rolle (~ 70 %) i den totale clearance av buprenorfin, kan lavere startdoser og forsiktig dosetitrering være nødvendig ved bruk sammen med anestetika som halotan.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data fra bruk av buprenorfin hos gravide kvinner. Lavdose buprenorfinlegemidler må ikke brukes under graviditet med mindre kvinnens kliniske tilstand krever behandling med buprenorfin. I slike tilfeller må den gravide kvinnen, fosteret og det nyfødte barnet overvåkes nøye av legen.

Mot slutten av graviditeten kan administrering av høye doser føre til neonatal respirasjonsdepresjon selv etter kort tids bruk.

I siste trimester av graviditeten kan kronisk bruk av buprenorfin være ansvarlig for neonatal abstinenssyndrom.

Amming

Siden buprenorfin og dets metabolitter utskilles i morsmelk hos mennesker, bør buprenorfin ikke brukes under amming.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Når buprenorfin brukes som anvist, har det liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Dette legemidlet kan svekke de mentale eller fysiske evnene og forårsake døsighet, svimmelhet eller nedsatt tenkning, spesielt ved oppstart av behandling og dosejustering. Pasienter må advares om dette.

Denne effekten kan forsterkes hvis buprenorfin gis samtidig med alkohol eller legemidler med en depressiv effekt på sentralnervesystemet (se pkt. 4.4 og 4.5).

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Bivirkninger rapportert som svært vanlige i kliniske studier var sedasjon, vertigo, svimmelhet og kvalme.

Tabell 1 oppsummer bivirkninger:

- Bivirkninger rapportert under kliniske studier. Alle bivirkninger er oppført etter frekvens: 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 ut ifra tilgjengelige data).

- De vanligst rapporterte bivirkningene etter markedsføring.

Bivirkninger som forekommer i minst 1% av rapportene fra helsepersonell og som kan forventes, er inkludert. Hyppigheten av bivirkninger som ikke er rapportert i pivotale studier, kan ikke anslås og er oppgitt som ikke kjent.

Tabell 1. Bivirkninger rapportert fra kliniske studier						
Organklasser	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 ut ifra tilgjengelige data)
Forstyrrelser i immunsystemet				Overfølsomhetsreaksjoner	Anafylaktisk sjokk	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer				Nedsatt appetitt		
Psykiatriske lidelser			Forvirringstilstand Euforisk stemningsleie Nervøsitet Depresjon Psykotisk lidelse Hallusinasjoner Depersonalisering	Nedstemthet Agitasjon		
Nevrologiske sykdommer	Sedasjon Svimmelhet	Hodepine	Dysartri Parestesi Koma Tremor	Krampeanfall Unormal koordinasjon		
Øyesykdommer		Miose	Sløret syn Diplopi Svekket syn Konjunktivitt			
Sykdommer i øre og labyrint	Vertigo		Tinnitus			
Hjertesykdommer			Takykardi Bradykardi Cyanose Atrioventrikulært blokk, annengrads			
Karsykdommer		Ortostatisk hypotensjon	Hypertensjon Pallor			
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Hypoventilering	Dyspné (åndedrettsproblemer) Apné (åndedrettsstans)		Bronkospasme	

Tabell 1. Bivirkninger rapportert fra kliniske studier						
Organklasser	Svært vanlige (≥ 1/10)	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100)	Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000)	Svært sjeldne (<1/10 000),	Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme	Oppkast	Tap av matlyst Konstipasjon Dyspepsi Flatulens	Diaré		Karies
Hud- og underhudssykdommer		Hyperhidrose	Kløe Utslett	Urtikaria	Angioødem (Quinckes ødem)	
Sykdommer i nyre og urinveier			Urinretensjon			
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsste			Asteni Utmattelse Malaise			

Legemiddelavhengighet

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

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Buprenorfin har en høy sikkerhetsmargin på grunn av sine egenskaper som en partiell opioidagonist/antagonist. Imidlertid kan terapeutiske doser, spesielt hos individer uten toleranse (særlig barn), føre til alvorlig forgiftning. Selv om antagonistaktiviteten til buprenorfin kan oppstå ved doser litt over det anbefalte terapeutiske området, kan doser innenfor det anbefalte området under visse omstendigheter forårsake klinisk signifikant respirasjonsdepresjon (se pkt. 4.4).

Symptomer

Symptomer på overdreven buprenorfineffekt kjennetegnes av symptomer som "merkelig følelse", dårlig konsentrasjonsevne, søvnighet og muligens ortostatisk svimmelhet. Manifestasjoner av en akutt overdose inkluderer miose, sedasjon, hypotensjon, respirasjonsdepresjon (reduksjon i pustefrekvens og/eller respirasjonsvolum, Cheyne-Stokes-respirasjon, cyanose), ekstrem søvnighet, nedsatt bevissthet og til og med koma, slapphet i skjelettmuskulaturen, klam hud og bradykardi. Kvalme og oppkast kan forekomme. Det viktigste symptomet som krever intervensjon er respirasjonsdepresjon, som kan føre til respirasjonsstans og død.

Behandling

Ved en overdose må pasientens kardiorespiratoriske status overvåkes nøye, og passende støttetiltak iverksettes. Etter standard intensivbehandling må symptomer på respirasjonsdepresjon behandles. Det er viktig å sikre frie luftveier og enten støttende eller kontrollert kunstig ventilasjon. Ved oppkast må det tas forholdsregler for å forhindre aspirasjon. Pasienten bør overføres til en institusjon med fullstendig gjenopplivningsutstyr. Bruk av en opioidantagonist, som nalokson, anbefales, selv om effekten på respirasjonssymptomene fra buprenorfin er begrenset sammenlignet med full agonist-

opioider. Nalokson kan være mindre effektivt i å reversere respirasjonsdepresjon forårsaket av buprenorfin. Hovedbehandlingen ved overdose bør derfor være å gjenopprette tilstrekkelig pusteevne, om nødvendig med mekanisk støtte. Ved vurdering av behandlingens varighet og medisinsk overvåking for å reversere effektene av en overdose, må den lange virkningstiden til buprenorfin tas i betraktning. Nalokson kan skilles ut raskere enn buprenorfin, noe som kan føre til tilbakefall av tidligere kontrollerte symptomer på buprenorfin-overdose.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: analgetika, opioider. ATC kode: N02AE01

Virkningsmekanisme

Buprenorfin er et potent, sentralvirkende analgetikum med opioidagonist- og antagonistegenskaper (partiell μ -opioidreseptoragonist, κ -antagonist). Den smertestillende effekten er basert på interaksjon med spesifikke opioidreseptorer (hovedsakelig μ -reseptorer) i sentralnervesystemet.

Farmakodynamiske effekter

Den smertestillende effekten setter inn etter ca. 30 minutter. 0,4 mg buprenorfin administrert sublingvalt har en smertestillende effekt tilsvarende ca. 10 mg intramuskulært administrert morfin. Den lange virkningstiden på 6-8 timer kan forklares med den langsomme dissosiasjonen av buprenorfin fra reseptoren og av den begrensede evnen til morfinantagonister til å oppheve effekten, på grunn av buprenorfins høye affinitet til reseptoren.

I terapeutiske doser har buprenorfin respirasjonsdempende egenskaper som kan sammenlignes med morfin i equianalgetiske doser. Buprenorfin potenseres av andre midler med sentraldempende effekter som hypnotika, sedativa og alkohol.

Dyre- og menneskestudier tyder på at buprenorfin har en lavere avhengighetsskapende effekt enn morfin.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Når det tas oralt, gjennomgår buprenorfin en uttalt first-pass hepatisk metabolisme med N-dealkylering og glukurokonjugering i tynntarmen og leveren. Bruk av dette legemidlet er derfor ikke egnet. Maksimal plasmakonsentrasjon oppnås 90 minutter etter sublingval administrering, og det maksimale dose-konsentrasjonsforholdet er lineært, mellom 2 mg og 16 mg.

Distribusjon

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

Biotransformasjon

Buprenorfin metaboliseres ved 14-N-dealkylering og glukorokonjugering av modermolekylet og den dealkylerte metabolitten. Kliniske data bekrefter at CYP3A4 er ansvarlig for N-dealkyleringen av buprenorfin. N-desalkyl-buprenorfin er en μ (μ)-opioidagonist med svak egenaktivitet. Norbuprenorfin bidrar til den totale farmakologiske effekten, men det er ukjent i hvilken grad.

Eliminering

Eliminering av buprenorfin er bi- eller trieksponensiell, med en lang terminal eliminasjonsfase på 32 timer. Dette er delvis på grunn av re-absorpsjon av buprenorfin etter intestinal hydrolyse av det konjugerte derivatet, og delvis på grunn av den svært lipofile naturen til molekylet.

Buprenorfin elimineres hovedsakelig i feces ved biliær utskillelse av glukurokonjugerte metabolitter (70 %). De resterende 30 % elimineres i urinen.

Spesielle pasientpopulasjoner:

Eldre: Ingen farmakokinetiske data tilgjengelig hos eldre pasienter.

Nedsatt nyrefunksjon: Renal eliminasjon spiller en relativt liten rolle (~ 30 %) i den totale clearance av buprenorfin. Ingen doseendring basert på nyrefunksjon er nødvendig, men forsiktighet anbefales ved dosering av personer med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon: Levereliminering spiller en relativt stor rolle (~ 70 %) i den totale clearance av buprenorfin, og effekten av buprenorfin kan være forlenget hos personer med nedsatt leverclearance. Lavere initiale buprenorfindoser og forsiktig titrering av dosering kan være nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon. Buprenorfin er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Hos rotter ble det ikke funnet noen uønskede effekter på fertilitet eller generell reproduksjonsevne. Undersøkelser på rotter og kaniner viste indikasjoner på fostertoksisitet og post-implantasjonstap.

Studier på rotter viste redusert intrauterin vekst, forsinkelser i utviklingen av enkelte nevrologiske funksjoner og høy peri- og postnatal dødelighet blant nyfødte etter behandling av mor under drektighet eller amming. Det er indikasjoner på at vanskelig fødsel og redusert melkeproduksjon bidro til disse effektene. Tegn på embryotoksisitet inkludert teratogenisitet var fraværende hos både rotter og kaniner.

In vitro og *in vivo* studier for å undersøke det mutagene potensialet til buprenorfin viste ingen klinisk relevante effekter.

Langtidsstudier på rotter og mus indikerte ikke noe karsinogent potensiale av relevans for mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Laktosemonohydrat
Mannitol (E 421)
Maisstivelse
Povidon K30 (E 1201)
Sitronsyremonohydrat (E 330)
Natriumsitrat (E 331 (iii))
Magnesiumstearat (E 470b)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Sublingvaletablettene er pakket i blisterpakninger av aluminium (bunnfolie) laminert med aluminiumsark med 7, 10, 20, 28, 30, 50, 60, 70 eller 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke relevant.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

G.L. Pharma GmbH
Schlossplatz 1
8502 Lannach
Østerrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

0,2 mg: 23-15725

0,4 mg: 23-15726

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 15. april 2025

10. OPPDATERINGSDATO

15.04.2025