

1. LEGEMIDLETS NAVN

Bugnanto 5 mikrog/time depotplaster
Bugnanto 10 mikrog/time depotplaster
Bugnanto 15 mikrog/time depotplaster
Bugnanto 20 mikrog/time depotplaster

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Bugnanto 5 mikrog/time depotplaster:

Hvert depotplaster inneholder 5 mg buprenorfin per 6,25 cm², og frigjør 5 mikrogram buprenorfin per time.

Bugnanto 10 mikrog/time depotplaster:

Hvert depotplaster inneholder 10 mg buprenorfin per 12,5 cm², og frigjør 10 mikrogram buprenorfin per time.

Bugnanto 15 mikrog/time depotplaster:

Hvert depotplaster inneholder 15 mg buprenorfin per 18,75 cm², og frigjør 15 mikrogram buprenorfin per time.

Bugnanto 20 mikrog/time depotplaster:

Hvert depotplaster inneholder 20 mg buprenorfin per 25 cm², og frigjør 20 mikrogram buprenorfin per time.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Depotplaster.

Produktet består av et depotplaster med virkestoff, som er integrert i et større blekt, gulbrunt beskyttelseslag som ikke inneholder virkestoff. Depotplasteret er rektangulært med avrundede hjørner. Depotplasteret er merket med følgende:

«Buprenorphinum 5 µg/h»
«Buprenorphinum 10 µg/h»
«Buprenorphinum 15 µg/h»
«Buprenorphinum 20 µg/h»

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

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

Bugnanto er ikke egnet til 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 med Bugnanto (Bugnanto 5 mikrogram/time depotplaster) bør brukes som startdose. Det bør tas hensyn til pasientens tidligere opioidhistorie (se pkt. 4.5), samt pasientens nåværende allmenntilstand og medisinske status.

Bugnanto bør ikke brukes i høyere doser enn anbefalt.

Titring

Under oppstart av behandling med Bugnanto kan det være behov for korttidsvirkende analgetika etter behov (se pkt. 4.5), inntil det oppnås analgetisk effekt med Bugnanto.

Dosen av Bugnanto kan ved behov opptitreres etter 3 dager, når maksimal effekt av en gitt dose er oppnådd. 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 dose erstatte depotplasteret som sitter på, eller en kombinasjon av depotplastre kan settes på forskjellige steder for å oppnå ønsket dose. Det anbefales ikke å sette på mer enn to depotplastre samtidig, opptil en maksimal totaldose på 40 mikrogram/time buprenorfin. 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 (Bugnanto 5 mikrogram/time depotplaster) og fortsette å ta tillegg av korttidsvirkende analgetika (se pkt. 4.5) etter behov under titring.

Administrasjonsvarighet

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

Dosejustering av Bugnanto er ikke nødvendig hos eldre pasienter.

Nedsatt nyrefunksjon

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

Nedsatt leverfunksjon

Buprenorfin metaboliseres i leveren. Virkningens intensitet og varighet kan påvirkes hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Pasienter med leversvikt bør derfor følges godt opp under behandling med Bugnanto.

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

Da CYP3A4-hemmere kan øke buprenorfin konsentrasjonen (se pkt. 4.5), bør dosen av Bugnanto titreres forsiktig hos pasienter som allerede behandles med CYP3A4-hemmere. En redusert dosering kan være tilstrekkelig hos disse pasientene.

Pediatrisk populasjon

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

Administrasjonsmåte

Transdermal bruk.

Depotplasteret sitter på i 7 dager. Plasteret må ikke deles eller klippes i biter.

Påføring av depotplaster

Bugnanto påføres 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 bør påføres et hudområde som er nesten hårfritt eller har relativt lite hår. Hvis ingen områder er tilgjengelige, bør håret på området klippes med saks, ikke barberes.

Hvis påføringsstedet må vaskes, skal kun rent vann brukes. Såpe, alkohol, olje, lotion eller slipemidler må ikke brukes. Huden må være tørr før depotplasteret påføres. Depotplastrene 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 for å sikre at det sitter på i 7 dager.

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

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

Mens pasientene bruker plastret, bør de rådes til å unngå å utsette påføringsstedet for eksterne varmekilder (se pkt. 4.4).

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor buprenorfin eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Opioidavhengighet og legemiddelassisteret rehabilitering
- Tilstander hvor respirasjonssenter og -funksjon er betydelig hemmet eller kan bli det
- Pasienter som får MAO-hemmere eller har tatt dette 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 depotplastre bør brukes med spesiell forsiktighet hos pasienter med akutt alkoholforgiftning, hodeskader, sjokk, nedsatt bevissthet av ukjent årsak, intrakranielle skader eller økt intrakranielt trykk, eller hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

Buprenorfin kan senke krampeterskelen hos pasienter med en anamnese med krampelidelser.

Signifikant respirasjonsdepresjon har vært assosiert med buprenorfin, særlig ved intravenøs administrasjon. En rekke overdosedødsfall har inntruffet 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).

Risiko ved samtidig bruk av sedativa som benzodiazepiner eller lignende legemidler

Samtidig bruk av Bugnanto og sedativa, som benzodiazepiner eller lignende legemidler, kan medføre til sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og dødsfall. Derfor bør samtidig forskrivning av sedativa være forbeholdt pasienter der andre behandlingsalternativer ikke er mulig. Dersom Bugnanto blir forskrevet samtidig med sedativa, bør laveste effektive dose og kortest mulig behandlingstid benyttes. Pasientene 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 Bugnanto og andre serotonerge legemidler slik som MAO-hemmere, selektive serotoninreopptakshemmere (SSRIer), serotonin- og noradrenalinreopptakshemmere (SNRIer) eller trisykliske antidepressiva kan resultere i serotonergt syndrom, en potensielt livstruende tilstand (se pkt. 4.5).

Dersom samtidig behandling med andre serotonerge legemidler er klinisk nødvendig, er nøye observasjon av pasienten anbefalt, spesielt ved behandlingsstart og ved doseøkninger.

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

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

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.

Buprenorfin depotplaster anbefales ikke til analgesi i umiddelbar postoperativ periode eller i andre situasjoner med smalt terapeutisk vindu eller raskt svingende analgetisk behov.

Kontrollerte humane og dyrestudier indikerer at buprenorfin har mindre avhengighetstendens enn rene agonistanalgetika. Hos mennesker er det observert begrensede euforiske effekter med buprenorfin. Dette kan gi noe misbruk av preparatet, og det bør utvises forsiktighet ved forskrivning til pasienter med kjent eller mistenkt stoff- eller alkoholmisbruk eller alvorlig sinnslidelse i anamnesen.

Kronisk bruk av buprenorfin kan føre til utvikling av fysisk avhengighet. 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.

Buprenorfin depotplaster bør ikke brukes i høyere doser enn anbefalt.

Pasienter som har feber eller er eksponert for ekstern varme

Pasientene bør rådes til å unngå å utsette påføringsstedet for eksterne varmekilder, som for eksempel varmepute, varmeteppe, varmelampe, badstue, badestamp og oppvarmet vannseng osv., når de har plasteret på, siden absorpsjonen av buprenorfin kan øke. Ved behandling av febrile pasienter, bør en være oppmerksom på at feber også kan øke absorpsjonen og gi økte plasmakonsentrasjoner av buprenorfin og dermed øke risikoen for opioidreaksjoner.

Idrettsutøvere må være oppmerksomme på at dette legemidlet kan gi positivt resultat på dopingtester. Bruk av Bugnanto som dopingmiddel kan utgjøre en helsefare.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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

Effekt av andre virkestoffer på buprenorfins farmakokinetikk

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 med CYP3A4-hemmeren ketokonazol ga ikke klinisk relevante økninger 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 bør brukes med forsiktighet sammen 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).
- Andre CNS-dempende midler: andre opioidderivater (analgetika og antitussiva som inneholder f.eks. morfin, dekstropoksyfen, kodein, dekstrometorfan og noskapin). Visse antidepressiva, sedative H1-reseptorantagonister, alkohol, anxiolytika, nevroleptika, klonidin og beslektede stoffer. Disse kombinasjonene øker den CNS-dempende effekten.
- 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).

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 (opptil 90 mg peroral morfin eller perorale morfinkvivalenter 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 foreligger ingen eller begrensede mengder data fra bruk av buprenorfin depotplaster hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se 5.3). Den potensielle risikoen for mennesker er ukjent. Mot slutten av svangerskapet kan høye buprenorfin-doser gi respirasjonsdepresjon hos den nyfødte, selv etter en kort administrasjonsperiode. Langvarig bruk av buprenorfin under graviditeten kan resultere i opioid neonatalt abstinenssyndrom. Bugnanto bør derfor ikke brukes under graviditet og hos kvinner i fertil alder som ikke bruker effektiv prevensjon.

Amming

Buprenorfin skilles ut i morsmelk hos mennesker. Studier med rotter har vist at buprenorfin kan hemme amming. Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist utskillelse av buprenorfin i melk (se pkt. 5.3). Bruk av Bugnanto under amming bør derfor unngås.

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 depotplastre har stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Selv når det brukes som foreskrevet, kan buprenorfin depotplaster påvirke pasientens reaksjonsevne i en slik grad at trafiksikkerhet og evnen til å bruke maskiner kan svekkes. Dette gjelder spesielt ved behandlingsstart og i kombinasjon med andre sentralt virkende 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 får bivirkninger (f.eks. svimmelhet, døsighet, tåkesyn) ved behandlingsoppstart 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 behandling med buprenorfin depotplaster i klinisk bruk, ligner på de 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 ut i fra tilgjengelige data)

Organklasser	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet			Overfølsomhet	Anafylaktiske reaksjoner		Anafylaktoide reaksjoner
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Anoreksi		Dehydrering		
Psykiatriske lidelser		Forvirring, depresjon, insomni, nervøsitet, angst	Påvirket labilitet, søvnforstyrrelser, rastløshet, agitasjon, euforisk stemning, hallusinasjoner, nedsatt libido, mareritt, aggresjon	Psykotisk lidelse	Avhengighet, humørsvingninger	Depersonalisering

Organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Nevrologiske sykdommer	Hodepine, svimmelhet, somnolens	Tremor	Sedasjon, dysgeusi, dysartri, hypoestesi, hukommelses- svikt, migrene, synkope, unormal koordinasjons- evne, oppmerksom- hetsforstyrrelse , parestesi	Balansefor- styrrelser, talefor- styrrelser	Ufrivillige muskel- sammen- trekkninger	Krampe- anfall
Øyesykdommer			Tørre øyne, tåkesyn	Synsfor- styrrelser, øyelokks- ødem, miose		
Sykdommer i øre og labyrint			Tinnitus, vertigo		Øresmerter	
Hjertesykdommer			Palpitasjoner, takykardi	Angina pectoris		
Karsykdommer			Hypotensjon, sirkulasjons- kollaps, hypertensjon, rødming	Vasodila- sjon, ortostatisk hypo- tensjon		
Sykdommer i respirasjonsorga- ner, thorax og mediastinum		Dyspné	Hoste, tungpustethet, hikke	Respira- sjons- depresjon, respira- sjonssvikt, forverret astma, hyper- ventilering, rhinitt		
Gastrointestinal e sykdommer	Forstop- pelse, kvalme, oppkast	Mage- smerter, diaré, dyspepsi, munntørhet	Flatulens	Dysfagi, ileus		Divertikulitt
Sykdommer i lever og galleveier						Gallekolikk

Organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Hud- og underhudssykdommer	Pruritus, erytem	Utslett, svetting, eksantem	Tørr hud, urtikaria, kontakt-dermatitt	Ansikts-ødem	Pustler, vesikler	Kontakt-dermatitt, misfarging av applikasjonsstedet
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Muskel-svakhet	Myalgi, muskelspasmer			
Sykdommer i nyre og urinveier			Urin-inkontinens, urinretensjon, forsinket vannlating			
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer				Erekttil dys-funksjon, seksuell dys-funksjon		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Reaksjoner på applikasjonsstedet, inkluderer erytem, ødem, kløe, utslett	Tretthet, asteni-tilstander, perifert ødem,	Fatigue, pyreksi, kuldegysninger, ødem, abstinenssymptomer, dermatitt på administrasjonsstedet *, brystmerter	Influensalignende sykdom		Abstinenssymptomer hos nyfødte
Undersøkelser			forhøyet alaninaminotransferase, vekttap			
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer			tilfeldige skader, fall			

* I noen tilfeller forekom forsinkede lokale allergiske reaksjoner med klare tegn på inflammasjon. I slike tilfeller bør behandling med Bugnanto seponeres.

Buprenorfin har lav risiko for fysisk avhengighet. Etter seponering av buprenorfin depotplaster er abstinenssymptomer lite sannsynlig. Dette kan skyldes svært langsom 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 seponering av opioider kan imidlertid ikke utelukkes helt etter langtidsbruk av buprenorfin depotplaster. Disse symptomene inkluderer 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 Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Symptomer tilsvarende som for andre sentralt virkende analgetika kan forventes. Disse omfatter respirasjonsdepresjon, sedasjon, døsighet, kvalme, oppkast, sirkulasjonssvikt og uttalt miøse.

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, selv om nalokson kan være mindre effektivt med hensyn til å reversere effektene av buprenorfin enn andre μ -opioidagonister. Behandling med kontinuerlig intravenøs nalokson bør starte med vanlige doser, men høye doser kan være nødvendig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme

Buprenorfin er en partiell opioidagonist som virker på μ -reseptoren. Den viser også antagonistaktivitet på κ -reseptoren.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekt er vist i syv pivotale fase III-studier av opptil 12 ukers varighet hos pasienter med ikke-maligne smerter av ulik etiologi. Disse inkluderer pasienter med moderate og sterke artrose- og rygg smerter. Buprenorfin depotplaster har vist 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 med 5 mikrogram/time, 35 % på dosen med 10 mikrogram/time og 48 % på dosen med 20 mikrogram/time.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Hvert plaster avgir buprenorfin i fast mengde i inntil syv dager, og «steady state» oppnås under første påføring. Etter fjerning av Bugnanto faller buprenorfinkonsentrasjonen med ca 50% i løpet av 12 timer (10–24 timer).

Absorpsjon

Etter påføring av Bugnanto diffunderer buprenorfin fra plasteret gjennom huden. I kliniske farmakologistudier var median tid til frisetting av påviselige buprenorfin-konsentrasjoner (25 pikogram/ml) fra buprenorfin depotplaster ca. 17 timer. Analyse av gjenværende buprenorfin i depotplastre etter 7 dagers bruk viser at 15 % av den opprinnelige mengden frigis. En biotilgjengelighetsstudie, vedrørende intravenøs administrasjon, bekrefter at denne mengden absorberes systemisk. Konsentrasjonen av buprenorfin er relativt konstant i 7-dagersperioden med depotplaster.

Påføringssted:

En studie med friske forsøkspersoner viste at den farmakokinetiske profilen til buprenorfin frigitt fra buprenorfin depotplaster er tilsvarende ved påføring på yttersiden av overarmen, øvre del av brystkassen, øvre del av ryggen og siden av brystkassen (midtre aksillærline, 5. interkostale mellomrom). Absorpsjonen varierer til en viss grad avhengig av påføringssted, 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. Det anbefales derfor bytte av påføringssted, og et nytt depotplaster bør ikke påføres samme sted på huden de neste 3–4 ukene.

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

Distribusjon

Det er holdepunkter for enterohepatisk kretsløp.

Studier med ikke-drektige og drektige rotter har vist at buprenorfin passerer blod-hjerne- og placentabarrierene. Konsentrasjoner i hjernen (som kun inneholdt uendret buprenorfin) etter parenteral administrasjon var 2–3 ganger høyere enn etter peroral administrasjon. Etter intramuskulær eller peroral 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

Metabolisme av buprenorfin i huden etter påføring av buprenorfin depotplaster er ubetydelig. Etter transdermal påføring elimineres buprenorfin via levermetabolisme med påfølgende galleutskillelse og nyreutskillelse av oppløselige metabolitter. Levermetabolisme, 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 humane mikrosomer og hepatocytter, har ikke buprenorfin potensiale til å hemme metabolisme katalysert av CYP450-enzymene CYP1A2, CYP2A6 og CYP3A4 ved konsentrasjoner som oppnås ved bruk av Bugnanto 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 av fertilitet eller generell reproduksjonsevne hos rotter behandlet med buprenorfin. I embryoføtale utviklingstoksisitetsstudier av buprenorfin hos rotter og kaniner, ble det ikke observert embryoføtal toksisitet. I en studie av pre- og postnatal utviklingstoksisitet av buprenorfin hos rotter forekom mortalitet hos avkom, nedsatt kroppsvekt hos avkom og samtidig redusert maternelt fødeinntak og kliniske tegn.

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 hos 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 påføres):

Poly(etylentereftalat)-folie, silikonisert

Klebende matriks (med buprenorfin):

Levulinsyre

Oleyloleat

Povidon K90

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

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

Poly(etylentereftalat)-folie

Klebende matriks (uten buprenorfin):

Akrylatlim

Bakside (trykket):

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.

Pakningsstørrelse: 1, 2, 3, 4, 5, 8, 10, 12 eller 20 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)

Bugnano 5 mikrog/time depotplaster: 13-9922

Bugnano 10 mikrog/time depotplaster: 13-9923

Bugnano 15 mikrog/time depotplaster: 17-11835

Bugnano 20 mikrog/time depotplaster: 13-9924

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 25.01.2016

Dato for siste fornyelse: 12.01.2021

10. OPPDATERINGSDATO

03.08.2021