

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Temgesic 0,3 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Buprenorfinhydroklorid tilsvarende buprenorfin 0,3 mg/ml

For hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Akutte nyrestensanfall. Postoperative smerter og cancersmerter.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Voksne: 0,3 mg - 0,6 mg (1-2 ml) i.m. eller langsomt i.v. hver 6. – 8. time eller ved behov.

Barn: Anbefales ikke gitt til barn.

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

Det anbefales lavere startdoser og en forsiktig dosetitrering hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

Alvorlig respirasjonsinsuffisiens. Overfølsomhet overfor buprenorfin eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Risiko ved samtidig bruk av sedativa som for eksempel benzodiazepiner eller lignende legemidler
Samtidig bruk av Temgesic og sedativa som benzodiazepiner eller lignende legemidler kan medføre sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og dødsfall. På grunn av disse risikofaktorene bør samtidig forskriving av disse sedativene være forbeholdt pasienter der andre behandlingsalternativer ikke er mulig. Dersom Temgesic forskrives samtidig med sedativer, bør laveste effektive dose og kortest mulig behandlingstid benyttes. Pasientene skal overvåkes nøye for tegn og symptomer på respirasjonsdepresjon og sedasjon. Gjør derfor pasienter og eventuelle omsorgspersoner oppmerksomme på disse symptomene (se pkt 4.5).

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 skal reduksjon av opioiddosen vurderes.

Respirasjonsdepresjon

Som med andre potente opioider, kan det innenfor det anbefalte doseringsregimet forekomme klinisk signifikant respirasjonsdepresjon hos pasienter som får terapeutiske doser buprenorfin. Buprenorfin bør brukes

med forsiktighet hos pasienter med kompromittert respirasjonsfunksjon (f.eks. kronisk obstruktiv lungesykdom, astma, cor pulmonale, redusert respirasjonsreserve, hypoksi, hyperkapni, eksisterende respirasjonsdepresjon eller kyfoskopiose). Spesiell forsiktighet anbefales dersom buprenorfin blir administrert til pasienter som bruker eller nylig har brukt legemidler med hemmende effekt på CNS/respirasjon. Pasienter med de ovennevnte fysiske og/eller farmakologiske risikofaktorer, bør følges nøye, og dosereduksjon bør vurderes.

Avhengighet

Buprenorfin er en partiell agonist av μ -opioid-reseptoren, og gjentatt administrasjon gir opioidavhengighet. Studier på dyr og klinisk erfaring har vist at buprenorfin kan gi avhengighet, men i mindre grad enn en full agonist (f.eks. morfin). Etter kronisk bruk anbefales ikke rask seponering av behandling, da det kan lede til abstinenssyndrom, som kan ha et forsinket forløp.

Hos følsomme pasienter kan avhengighet føre til selvadministrering av legemidlet også når smerten ikke lenger foreligger. Pasienten må ikke overskride den dosen av Temgesic som legen har forskrevet, og pasienten må anmodes om å kontakte legen dersom de bruker andre reseptpliktige legemidler eller har fått resept på legemidler for fremtidig bruk.

Bruk hos opioidavhengige pasienter

Temgesic kan indusere abstinenssymptomer hos opioidavhengige pasienter som bruker fulle opioidagonister som metadon eller heroin. Forsiktighet må også utvises når Temgesic forskrives som analgetikum til personer man vet er stoffmisbrukere, eller til pasienter med tidligere opioidavhengighet. Nåværende grad av opioidavhengighet hos pasienter med tidligere opioidmisbruk bør vurderes før behandling med Temgesic påbegynnes.

Serotonergt syndrom

Samtidig administrering av Temgesic og andre serotonerge legemidler slik som MAO-hemmere, selektive serotoninreopptakshemmere (SSRIer), serotonin- og noradrenalinreopptakshemmere (SNRIer) eller trisykliske antidepressiva kan resultere i serotonergt syndrom, en potensielt livstruende tilstand (se pkt. 4.5).

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

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

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

Nedsatt leverfunksjon

Effekten av nedsatt leverfunksjon på farmakokinetikken til buprenorfin ble evaluert i en studie etter markedsføring. Siden buprenorfin blir omfattende metabolisert i leveren, viste det seg at plasmanivået var forhøyet hos pasienter med moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon etter administrasjon av enkeltdose. Det anbefales lavere startdoser og en forsiktig dosetitrering hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Buprenorfin bør brukes med forsiktighet hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 5.2).

Det anbefales å ta leverfunksjonsprøver ved baseline og dokumentasjon av viral hepatittstatus før behandling startes. Regelmessig monitorering av leverfunksjon anbefales. Pasienter bør monitoreres for tegn og symptomer på toksisitet eller overdose forårsaket av økte nivåer av buprenorfin.

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

Kardiovaskulære effekter

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

Som andre opioider, kan buprenorfin medføre ortostatisk hypotensjon hos oppstående 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 trykk. Buprenorfin kan gi miose og endret bevissthetsnivå, og dette kan gjøre evalueringen av pasienten vanskeligere.

Akutte abdominale tilstander

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

Andre advarsler ved bruk av forbindelser i opioid-klassen

Buprenorfin bør administreres med forsiktighet ved følgende tilstander:

- eldre eller svekkede pasienter
- myksødem eller hypotyreoidisme
- binyreinsuffisiens (f.eks. Addisons sykdom)
- CNS-depresjon eller koma
- toksiske psykoser
- prostatahypertrofi eller urinrørsstriktur
- alkoholisme
- *delirium tremens*

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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).

Alkohol

Buprenorfin skal ikke tas sammen med alkoholholdige drikker eller legemidler som inneholder alkohol. Alkohol øker den sederende effekt av buprenorfin (se pkt. 4.7).

Andre hemmere av sentralnervesystemet

Kombinasjon av slike midler og buprenorfin øker den hemmende effekt på sentralnervesystemet.

Nedsatt oppmerksomhet kan gjøre det risikabelt å kjøre og betjene maskiner. Eksempler på midler med hemmende effekt på sentralnervesystemet omfatter andre opioid-derivater (f.eks. metadon, analgetika, anestetika og antitussiva), fenotiaziner, andre beroligende midler, sederende hypnotika, visse antidepressiva, sederende H1-reseptor-antagonister, barbiturater, andre anxiolytika enn benzodiazepiner, nevroleptika, klonidin og relaterte substanser. Når slik kombinasjonsbehandling vurderes, er det spesielt viktig at dosen av ett eller begge midler reduseres.

Naltrokson

Opioidantagonisten naltrokson kan antagonisere den farmakologiske virkning av buprenorfin. Pasienter som behandles med naltrokson, vil kanskje ikke oppnå den tilsiktede analgetiske virkning av buprenorfin. Pasienter som har utviklet fysisk avhengighet av buprenorfin, kan oppleve plutselige abstinenssymptomer.

Andre opioide analgetika

De analgetiske effekter av fulle opioidagonister kan bli kompetitivt redusert av den partielle agonisten buprenorfin.

Hos pasienter som har utviklet fysiologisk avhengighet av fulle opioidagonister, kan administrering av den partielle agonisten buprenorfin indusere abstinenssymptomer (se pkt. 4.4).

Serotonerge legemidler

Serotonerge legemidler slik som MAO-hemmere, selektive serotoninreopptakshemmere (SSRIer), serotonin- og noradrenalinreopptakshemmere (SNRIer) eller trisykliske antidepressiva, på grunn av økt risiko for serotonergt syndrom, en potensielt livstruende tilstand (se pkt. 4.4).

CYP3A4-hemmere

Siden metabolismen av buprenorfin blir mediert av CYP3A4-isozymer, kan samtidig administrering av legemidler som hemmer CYP3A4, medføre redusert clearance av buprenorfin. Pasienter som får buprenorfin administrert samtidig med hemmere av CYP3A4, som makrolidantibiotika (f.eks. erytromycin), antifungale

azol-midler (f.eks. itraconazol) eller proteasehemmere (f.eks. ritanovir), bør følges nøye. Forsiktighet må utvises når buprenorfin blir administrert til pasienter som får slike legemidler, og om nødvendig skal dosejustering vurderes.

CYP3A4-induktorer

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

Annet

Det er kjent at halotan reduserer leverclearance. Siden levereliminering spiller en relativt stor rolle (~70 %) for den totale clearance av buprenorfin, kan det være nødvendig med lavere startdose og forsiktig dosetitrering ved samtidig bruk av halotan.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet:

Sikkerhet ved bruk av buprenorfin under graviditet er ikke klarlagt da erfaring fra mennesker er utilstrekkelig. Dyrestudier viser ikke reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). I slutten av svangerskap kan høye doser, selv ved kortvarig behandling, indusere respirasjonsdepresjon hos nyfødte. Ved kronisk bruk under svangerskapets siste tre måneder, kan buprenorfin gi abstinenssyndrom hos nyfødte.

Lavdoserte buprenorfinpreparater kan brukes under graviditet, men kun dersom den potensielle nytten berettiger den potensielle risikoen for fosteret.

Amming:

Siden buprenorfin og metabolittene utskilles i morsmelk, bør amming avbrytes under behandling med Temgesic.

Dyrestudier indikerer at buprenorfin i høye doser kan hemme laktasjonen.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Temgesic påvirker evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Lavdosert buprenorfin kan forårsake døsighet, spesielt når det tas sammen med alkohol eller midler som hemmer sentralnervesystemet. Forsiktighet anbefales ved kjøring og bruk av maskiner (se pkt. 4.5).

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

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

Bivirkninger i tabellformat

Tabell 1 oppsummer:

- Bivirkninger rapportert fra kliniske studier. Hyppigheten av mulige bivirkninger oppgitt nedenfor, er definert på følgende måte: 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 (bivirkninger som ikke er rapportert i registreringsstudier, kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige rapporter etter markedsføring).
- De vanligst rapporterte bivirkningene under overvåkning av legemidlet 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 observert i pivotale kliniske studier og/eller under overvåkning etter markedsføring, angitt etter organsystem

Tabell 1. Bivirkninger rapportert fra kliniske studier					
Organklasse-system	Svært vanlige (≥ 1/10)	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100)	Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000)	Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>				Overfølsomhet	Anafylaktisk sjokk
<i>Stoffskifte- og ernærings-betingede sykdommer</i>				Nedsatt appetitt	
<i>Psykiatriske lidelser</i>			Forvirrings-tilstand Euforisk stemningsleie Nervøsitet Depresjon Psykotisk lidelse Hallusinasjoner Depersonal-isering	Dysfori Agitasjon	
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	Sedasjon Svimmelhet	Hodepine	Dysartri Parestesi Koma Tremor	Kramper Unormal koordinasjon	
<i>Øyesykdommer</i>		Miose	Sløret syn Diplopi Svekket syn Konjunktivitt		
<i>Sykdommer i øre og labyrint</i>	Vertigo		Tinnitus		
<i>Hjerte-sykdommer</i>			Takykardi Bradykardi Cyanose Atrio-ventrikulært blokk, annengrads		
<i>Karsykdommer</i>		Hypotensjon	Hypertensjon Pallor		
<i>Sykdommer i respirasjons-organer, thorax og mediastinum</i>		Hypo-ventilering	Dyspné Apné		Bronko-spasme
<i>Gastro-intestinale sykdommer</i>	Kvalme	Oppkast	Munntørighet Konstipasjon Dyspepsi Flatulens	Diaré	
<i>Hud- og underhuds-sykdommer</i>		Hyperhidrose	Pruritus Utslett	Urtikaria	Angio-nevrotisk ødem

Sykdommer i nyre og urinveier			Urinretensjon		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons- stedet			Asteni Fatigue Malaise		

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.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc

4.9 Overdosering

Det ser ut til at buprenorfin har en bred sikkerhetsmargin siden det er en partiell opioid-agonist/-antagonist.

Symptomer

Manifestasjoner av akutt overdose omfatter miose, sedasjon, hypotensjon, respirasjonsdepresjon og død.

Kvalme og oppkast kan forekomme.

Det alvorligste symptomet som krever intervensjon, er respirasjonsdepresjon, som kan føre til pustestans og død.

Behandling

Ved overdose skal generelle støttetiltak iverksettes, deriblant nøye overvåkning av pasientens respirasjonsstatus og hjerterstatus. Etter standard intensivpleie skal symptomatisk behandling av respirasjonsdepresjon igangsettes. Frie luftveier må sikres, og ventilasjon må assisteres eller kontrolleres. Pasienten bør overføres til et miljø hvor fullt utstyr for gjenoppliving er tilgjengelig. Dersom pasienten kaster opp, må det påses at ikke oppkast aspireres.

Bruk av en opioidantagonist (dvs. nalokson) anbefales, til tross for mulig beskjeden effekt ved reversering av respirasjonssymptomer i forbindelse med bruk av buprenorfin, sammenlignet med effekten på fulle opioidagonister. Det kan hende at nalokson ikke er effektivt ved reversering av respirasjonsdepresjon forårsaket av buprenorfin. Primærbehandling ved overdose bør derfor være etablering av tilstrekkelig ventilasjon, om nødvendig med mekanisk assistanse. Den langvarige virkningen til buprenorfin bør tas i betraktning når man bestemmer nødvendig behandlingsvarighet for å reversere effekten av en overdose. Nalokson elimineres raskere enn buprenorfin, og symptomer på buprenorfinoverdose som har vært under kontroll, kan derfor komme tilbake.

Doxapram (respiratorisk stimulant) brukt intravenøst eller infundert i anbefalte doser, kan oppheve den respiratoriske depresjon forårsaket av buprenorfin.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: N02A E01

Sentralt virkende syntetisk analgetikum. *Virkningsmekanisme*: Har både agonist-/antagonistegenskaper (partiell agonist).

0,3 mg i.m. har en analgetisk effekt tilsvarende ca. 10 mg morfin.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon: God etter i.m. injeksjon, med maksimal plasmakonsentrasjon innen 15 minutter.

Proteinbinding: Ca. 96 %.

Metabolisme: Vesentlig i leveren.

Utskillelse: Hovedsakelig gjennom gallen, men ca. 27 % i urinen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Dyrestudier på rotte og kanin viste ingen embryotoksisk eller teratogen effekt. Det var heller ingen uheldige effekter på fertilitet eller generell reproduksjonsevne hos rotte.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Glukose

Saltsyre

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

-

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

5 x 1 ml ampuller,

10 stk. 5 x 1 ml ampuller,

10 stk. 5 x 2 ml ampuller.

Ikke alle pakningsstørrelser er vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

-

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

EUMEDICA Pharmaceuticals GmbH

Basler Straße 126

79540 Lörrach

Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

6526

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22.3.2000

10. OPPDATERINGSDATO

01.04.2023