

1. LEGEMIDLETS NAVN

Buprefarm 5 mikrogram/time depotplaster
Buprefarm 10 mikrogram/time depotplaster
Buprefarm 15 mikrogram/time depotplaster
Buprefarm 20 mikrogram/time depotplaster
Buprefarm 25 mikrogram/time depotplaster
Buprefarm 30 mikrogram/time depotplaster
Buprefarm 40 mikrogram/time depotplaster

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Buprefarm 5 mikrogram/time:

Hvert depotplaster inneholder 5 mg buprenorfin på en 6,25 cm² flate, og frigir nominelt 5 mikrogram buprenorfin per time over en periode på 7 dager.

Buprefarm 10 mikrogram/time:

Hvert depotplaster inneholder 10 mg buprenorfin på en 12,5 cm² flate, og frigir nominelt 10 mikrogram buprenorfin per time over en periode på 7 dager.

Buprefarm 15 mikrogram/time:

Hvert depotplaster inneholder 15 mg buprenorfin på en 18,75 cm² flate, og frigir nominelt 15 mikrogram buprenorfin per time over en periode på 7 dager.

Buprefarm 20 mikrogram/time:

Hvert depotplaster inneholder 20 mg buprenorfin på en 25 cm² flate, og frigir nominelt 20 mikrogram buprenorfin per time over en periode på 7 dager.

Buprefarm 25 mikrogram/time:

Hvert depotplaster inneholder 25 mg buprenorfin på en 31,25 cm² flate, og frigir nominelt 25 mikrogram buprenorfin per time over en periode på 7 dager.

Buprefarm 30 mikrogram/time:

Hvert depotplaster inneholder 30 mg buprenorfin på en 37,5 cm² flate, og frigir nominelt 30 mikrogram buprenorfin per time over en periode på 7 dager.

Buprefarm 40 mikrogram/time:

Hvert depotplaster inneholder 40 mg buprenorfin på en 50 cm² flate, og frigir nominelt 40 mikrogram buprenorfin per time over en periode på 7 dager.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1

3. LEGEMIDDELFORM

Depotplaster

Buprefarm 5 mikrogram/time:

Rektangulært, beige-farget depotplaster med runde kanter, merket "Buprenorphin" og "5 µg/h" i blå farge.

Buprefarm 10 mikrogram/time:

Rektangulært, beige-farget depotplaster med runde kanter, merket "Buprenorphin" og "10 µg/h" i blå farge.

Buprefarm 15 mikrogram/time:

Rektangulært, beige-farget depotplaster med runde kanter, merket "Buprenorphin" og "15 µg/h" i blå farge.

Buprefarm 20 mikrogram/time:

Rektangulært, beige farget depotplaster med runde kanter, merket "Buprenorfin" og "20 µg/h" i blå farge.

Buprefarm 25 mikrogram/time:

Rektangulært, beige farget depotplaster med runde kanter, merket "Buprenorfin" og "25 µg/h" i blå farge.

Buprefarm 30 mikrogram/time:

Rektangulært, beige farget depotplaster med runde kanter, merket "Buprenorfin" og "30 µg/h" i blå farge.

Buprefarm 40 mikrogram/time:

Rektangulært, beige farget depotplaster med runde kanter, merket "Buprenorfin" og "40 µg/h" i blå farge.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av ikke-malign smerte av moderat intensitet når opioidbehandling er nødvendig for å oppnå tilstrekkelig smertelindring.

Buprefarm er ikke egnet til behandling av akutt smerte.

Buprefarm er indisert til voksne.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Pasienter 18 år og eldre

Den laveste dosen med Buprefarm (Buprefarm 5 mikrogram/time depotplaster) bør brukes som startdose. Det bør tas hensyn til pasientens tidligere opioidbruk (se pkt. 4.5) samt den nåværende allmenntilstanden og den medisinske statusen til pasienten.

Titring

Under oppstart av behandling med Buprefarm, kan korttidsvirkende tilleggsanalgetika være nødvendig (se pkt. 4.5) etter behov, inntil det oppnås analgetisk effekt med Buprefarm.

Dosen med Buprefarm kan opptitreres som indikert etter 3 dager, når maksimal effekt av en gitt dose er etablert. Påfølgende doseøkninger kan deretter titreres basert på behovet for ytterligere smertelindring og pasientens analgetiske respons på plasteret.

For å øke dosen kan et større plaster med en høyere styrke erstatte plasteret som sitter på, eller en kombinasjon av plastre kan settes på forskjellige steder for å oppnå ønsket dose. Det anbefales at man ikke bruker mer enn to plastre samtidig, opptil en maksimal totaldose av buprenorfin på 40 mikrogram/time. Et nytt plaster skal ikke påføres samme hudområde i de påfølgende 3-4 ukene (se pkt. 5.2). Pasientene skal overvåkes nøye og jevnlig for å vurdere optimal dose og behandlingsvarighet.

Buprefarm skal administreres hver 7. dag.

Administrasjonsvarighet

Buprefarm skal ikke under noen omstendighet brukes lenger enn absolutt nødvendig. Hvis langvarig smertebehandling med Buprefarm er nødvendig på grunn av sykdommens karakter og alvorlighetsgrad, skal nøye og jevnlig overvåking utføres (om nødvendig med opphold i behandlingen) for å fastslå om, og i hvilken grad videre behandling er nødvendig.

Seponering

Etter at plasteret er fjernet, reduseres serumkonsentrasjonene av buprenorfin gradvis, og dermed opprettholdes de analgetiske effektene en viss tid. Dette bør tas hensyn til når behandling med Buprefarm skal etterfølges av andre opioider. Som en generell regel skal ikke et påfølgende opioid administreres innen 24 timer etter at plasteret er fjernet. På nåværende tidspunkt har man kun begrenset

informasjon om startdosen for andre opioider som administreres etter seponering av depotplasteret (se pkt. 4.5).

Overgang fra opioider

Buprefarm kan brukes som et alternativ til behandling med andre opioider. Disse pasientene skal starte med lavest tilgjengelige dose (Buprefarm 5 mikrogram/time depotplaster) og fortsette å ta kortidsvirkende tilleggsanalgetika etter behov (se pkt. 4.5) under titrering.

Spesielle pasientpopulasjoner

Eldre

Ingen dosejustering av Buprefarm er nødvendig hos eldre pasienter.

Nedsatt nyrefunksjon

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

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering av Buprefarm er ikke nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Buprenorfin metaboliseres i leveren. Intensiteten og varigheten av effekten kan påvirkes hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Disse pasienter skal derfor overvåkes nøye i løpet av behandling med Buprefarm.

Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon kan akkumulere buprenorfin i løpet av behandlingen med Buprefarm. Alternativ behandling bør vurderes og Buprefarm skal brukes med forsiktighet, om i det hele tatt, hos slike pasienter.

Pediatrisk populasjon

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

Administrasjonsmåte

Buprefarm er til transdermal bruk.

Plasteret må ikke deles eller kuttes i biter.

Plasteret skal ikke brukes hvis forseglingen er brutt.

Påføring av plasteret

Buprefarm skal settes på ikke-irritert og intakt hud på yttersiden av overarmen, øvre del av brystkassen eller på siden av brystkassen, men ikke på hudområder med store arr. Buprefarm bør påføres et relativt hårløst eller nesten hårløst område av huden. Hvis et slikt område ikke er tilgjengelig, må man klippe hårene med saks, ikke barbere.

Hvis påføringsområdet må rengjøres, skal det kun gjøres med rent vann. Såper, alkohol, oljer, fuktighetskremer eller rensmidler må ikke brukes. Huden må være tørr før påføring. Buprefarm skal settes på umiddelbart etter at det er tatt ut av den forseglede posen. Etter fjerning av det beskyttende laget skal depotplasteret trykkes bestemt på plass med håndflaten i ca. 30 sekunder. Sørg for fullstendig kontakt, spesielt rundt kantene. Hvis kantene på depotplasteret begynner å løsne, kan kantene tapes fast med egnet hudtape for å sikre at depotplasteret sitter på i 7 dager. Plasteret skal sitte på kontinuerlig i 7 dager. Bading, dusjing eller svømming skal ikke påvirke plasteret. Hvis et plaster faller av, skal et nytt settes på og brukes i 7 dager.

4.3 Kontraindikasjoner

- overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- opioidavhengighet og til behandling av narkotikaabstinenser
- tilstander der respirasjonssenteret og -funksjonen er betydelig svekket eller kan bli det
- pasienter som får MAO-hemmere eller har tatt slike i løpet av 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 skal brukes med ekstra stor forsiktighet hos pasienter med søvnapné, akutt alkoholforgiftning, hodeskade, sjokk, redusert bevissthet av ukjent årsak, intrakranielle lesjoner eller økt intrakranielt trykk eller hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

Buprenorfin kan senke terskelen for anfall hos pasienter med anfallshistorikk.

Betydelig respirasjonsdepresjon har vært forbundet med buprenorfin, spesielt ved intravenøs administrasjon. En rekke overdosedødsfall har skjedd når misbrukere har misbrukt buprenorfin intravenøst, vanligvis sammen med benzodiazepiner. Ytterligere overdosedødsfall som følge av bruk av etanol og benzodiazepiner i kombinasjon med buprenorfin er rapportert. Forsiktighet bør utvises ved forskrivning av Buprefarm til pasienter med kjent eller mistenkt legemiddel- eller alkoholmisbruk, eller alvorlig psykisk sykdom.

Søvnrelaterte pusteforstyrrelser

Opioider kan forårsake søvnrelaterte pusteforstyrrelser, inkludert sentral søvnapné (CSA) og søvnrelatert hypoksemi. Opioidbruk kan øke risikoen for CSA på en doseavhengig måte hos noen pasienter. Opioider kan også forårsake forverring av allerede eksisterende søvnapné (se pkt. 4.8). Vurder å redusere den totale opioiddosen hos pasienter som har CSA.

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

Samtidig bruk av opioider som buprenorfin, og sedativa, som benzodiazepiner eller lignende legemidler, kan medføre sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og dødsfall. På grunn av disse risikofaktorene bør samtidig foreskrivning av sedativa være forbeholdt pasienter der andre behandlingsalternativer ikke er mulig. Dersom Buprefarm blir foreskrevet 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).

CYP3A4-hemmere kan øke konsentrasjonen av buprenorfin (se pkt. 4.5). Hos pasienter som allerede behandles med CYP3A4-hemmere bør dosen med Buprefarm titreres med forsiktighet ettersom en redusert dose kan være tilstrekkelig for disse pasientene.

Buprenorfin anbefales ikke som analgetika i den umiddelbare postoperative perioden eller i andre situasjoner med smalt terapeutisk vindu eller raskt svingende analgetiske behov.

Kontrollerte humane- og dyrestudier indikerer at buprenorfin har et lavere avhengighetspotensiale enn rene agonistanalgetika. Hos mennesker har begrensede euforiske effekter blitt observert med buprenorfin. Dette kan føre til noe misbruk av legemidlet.

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 opptil 2 uker. Abstinenssymptomer omfatter agitasjon, angst, nervøsitet, søvnløshet, hyperkinesi, skjelvinger og gastrointestinale lidelser.

Buprefarm bør ikke brukes i høyere doser enn anbefalt.

Pasienter som har feber eller er eksponert for ekstern varme:

Pasienter bør rådes til å unngå å eksponere påføringsområdet for eksterne varmekilder, som f.eks. varmeputer, elektriske varmetepper, varmelamper, badstue, boblebad og oppvarmede vannsenger etc., når de har plasteret på, da absorpsjonen av buprenorfin kan øke. Ved behandling av febrile pasienter skal man være oppmerksom på at feber også kan øke absorpsjonen og gi økte plasmakonsentrasjoner av buprenorfin og dermed øke risikoen for opioidreaksjoner.

Serotonergt syndrom

Samtidig administrering av Buprefarm 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.

Det endokrine systemet

Opioider kan påvirke hypothalamus-hypofyse-binyre- eller gonade-aksen. Økt serum prolaktin og nedsatt plasma kortisol og testosteron er noen av endringene som kan bli sett. Kliniske symptomer kan forekomme på grunn av disse hormonelle endringene.

Buprenorfin er en partiell μ -opioiddagonist

Buprenorfin gir morfinlignende effekter, inkludert eufori og fysisk avhengighet, men omfanget av disse effektene er mindre enn for sammenlignbare doser av fulle μ -opioiddagonister. Administrering av buprenorfin til personer som er fysisk avhengige av fulle μ -opioiddagonister kan utløse et abstinenssyndrom avhengig av nivået av fysisk avhengighet og tidspunktet og dosen av buprenorfin.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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

Effekt av andre virkestoffer på farmakokinetikken til buprenorfin:

Buprenorfin metaboliseres hovedsakelig av glukuronidering og i mindre grad (rundt 30 %) av CYP3A4.

Samtidig behandling med CYP3A4-hemmere kan føre til økte plasmakonsentrasjoner med forsterket effekt av buprenorfin.

Studier med CYP3A4-hemmeren ketokonazol ga ikke klinisk relevante økninger i gjennomsnittlig maksimal (C_{max}) eller total (AUC) buprenorfineksponering etter bruk av buprenorfin i kombinasjon med ketokonazol, sammenlignet med buprenorfin alene.

Interaksjonen mellom buprenorfin og CYP3A4-indusere er ikke undersøkt.

Samtidig administrasjon av buprenorfin og enzymindusere (f.eks. fenobarbital, karbamazepin, fenytoin og rifampicin) kan føre til økt clearance, noe som kan føre til redusert effekt.

Reduksjon av leverens blodgjennomstrømning fremkalt av enkelte generelle anestetika (f.eks. halotan) og andre legemidler kan føre til nedsatt eliminasjonshastighet for buprenorfin via leveren.

Farmakodynamiske interaksjoner:

Buprenorfin skal brukes med forsiktighet sammen med:

Andre CNS-dempende midler: andre opioidderivater (analgetika og antitussiva som inneholder f.eks. morfin, dekstropropoksyfen, kodein, dekstrometorfan eller noskabin). Enkelte antidepressiva, sedative H1-reseptorantagonister, alkohol, anxiolytika, nevroleptika, klonidin og beslektede substanser. Disse kombinasjonene øker den CNS-dempende effekten.

Sedativa som benzodiazepiner eller lignende legemidler: Samtidig bruk av opioider og sedativa, som benzodiazepiner eller lignende legemidler, øker risikoen for sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og

dødsfall på grunn av forsterket CNS-dempende effekt. Dose og varighet ved samtidig bruk bør begrenses (se pkt. 4.4). Dette inkluderer sedativa eller hypnotika, generelle anestetika, andre opioidanalgetika, fenotiaziner, sentraltvirkende antiemetika, benzodiazepiner og alkohol.

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).

Ved typiske analgetika-doser beskrives buprenorfin å fungere som en ren my-reseptoragonist. I kliniske studier med buprenorfin ble pasienter som fikk fulle my-agonistopioider (opptil 90 mg oral morfin eller orale morfinkvivalenter per dag) overført til buprenorfin. Det var ingen rapporter om abstinenssyndrom eller opioidabstinenser i løpet av overgangen fra den opprinnelige opioiden til buprenorfin (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data om bruk av buprenorfin hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Den potensielle risikoen for mennesker er ukjent.

Buprenorfin passerer placenta og kan sammen med den aktive metabolitten norbuprenorfin påvises i serum, urin og mekonium hos nyfødte etter in utero eksponering. Høye doser med buprenorfin mot slutten av graviditeten kan fremkalle respirasjonsdepresjon hos den nyfødte, selv etter en kort administrasjonsperiode. Langvarig bruk av buprenorfin under graviditeten kan resultere i opioid neonatalt abstinenssyndrom. Buprenorfin skal derfor ikke brukes under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker sikker prevensjon med mindre den potensielle nytten overveier den potensielle risikoen for fosteret.

Amming

Buprenorfin går over i morsmelk hos mennesker. Studier på rotter har vist at buprenorfin kan hemme melkeproduksjonen. Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data på dyr har vist at buprenorfin går over i melk (se pkt. 5.3). En risiko for nyfødte/spedbarn kan ikke utelukkes. Buprefarm skal brukes med forsiktighet ved 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 noen påvirkning av reproduksjonsparametre hos hann- og hunnrotter (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Buprenorfin har stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Selv når det brukes som forskrevet og i henhold til instruksjoner, kan buprenorfin påvirke pasientens reaksjonsevne i en slik grad at trafikk sikkerheten og evnen til å betjene maskiner kan bli svekket. Dette gjelder spesielt i begynnelsen av behandlingen og i kombinasjon med andre sentraltvirkende substanser inkludert alkohol, beroligende midler, sedativa og hypnotika. En individuell anbefaling skal gis av legen. En generell restriksjon er ikke nødvendig når en stabil dose brukes.

Pasienter som er påvirket og som opplever bivirkninger (f.eks. svimmelhet, søvnighet, tåkesyn) i løpet av oppstart av behandlingen eller ved titrering til en høyere dose, bør ikke kjøre bil eller bruke maskiner i minst 24 timer etter at plasteret er fjernet.

4.8 Bivirkninger

Alvorlige bivirkninger som kan være forbundet med buprenorfinbehandling i klinisk bruk er lik de som man ser ved andre opioidanalgetika, inkludert respirasjonsdepresjon (spesielt når den brukes med andre CNS-hemmere) og hypotensjon (se pkt. 4.4).

Følgende bivirkninger har forekommet:

<u>Organ- klassesystem MedDRA</u>	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 til- gjengelige data)
<u>Forstyrrelser i immun- systemet</u>			Hyper- sensitivitet	Anafylak- tisk reaksjon		Anafylak- toid reaksjon
<u>Stoffskifte- og ernærings- betingede sykdommer</u>		Anoreksi		Dehy- drering		
<u>Psykiatriske lidelser</u>		Forvirring, depresjon, søvnløshet, nervøsitet, angst	Søvn- lidelser, rastløshet, agitasjon euforisk, sinns- tilstand, affekt- potensiale, hallusina- sjoner, mareritt, nedsatt sexlyst, aggresjon	Psykotisk lidelse	Legemiddel avhengig- het, humør- svingninger	De- personalisa- sjon
<u>Nevrologiske sykdommer</u>	Hodepine, svimmel- het, søvnighet	Skjelvinger	Sedasjon, dysgeusi, dysartri, hypoestesi, hukom- melses- svekkelse, migrene, synkope, unormal koordi- nasjonsevne, oppmerk- somshetsfor- styrrelse, parestesi	Balanse- problemer, taleforstyr- relser	Ufrivillige muskel- sammen- trekninger	Kramper, søvnapnæs yndrom
<u>Øye- sykdommer</u>			Tørre øyne, uklart syn	Syns- forstyrrelse , øyelokk- ødem, miose		
<u>Sykdommer i øre og labyrint</u>			Tinnitus, vertigo		Smerter i ørene	
<u>Hjerte- sykdommer</u>			Hjerteklapp , takykardi	Angina pectoris		
<u>Kar- sykdommer</u>			Hypo- tensjon,	Vaso- dilatasjon,		

			sirkulasjonskollaps, hypertensjon, rødme	ortostatisk hypotensjon		
<u>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</u>		Dyspné	Hoste, pipende pust, hikke	Respirasjon sdepresjon, respirasjonssvikt, forverret astma, hyperventilering, rhinitt		
<u>Gastro-intestinale sykdommer</u>	Forstoppelse, kvalme, oppkast	Abdominale smerter, diaré, dyspepsi, munntørret	Flatulens	Dysfagi, tarmslyng		Divertikulitt
<u>Sykdommer i lever og galleveier</u>						Gallekolikk
<u>Hud- og underhudssykdommer</u>	Kløe, erytem	Utslett, svette, eksantem	Tørr hud, urtikaria, kontaktdermatitt	Ansiktsødem	Pustler, vesikler	Misfarging av huden på applikasjonsstedet
<u>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</u>		Muskelslapphet	Myalgi, muskelspasmer			
<u>Sykdommer i nyre og urinveier</u>			Urininkontinens, urinretensjon, Forsinket vannlating			
<u>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</u>				Eretil dysfunksjon, seksuell dysfunksjon		
<u>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</u>	Reaksjoner på påføringsområdet ¹	Tretthet, asteniske tilstander, perifer ødem	Fatigue, feber, stivhet, ødem, abstinenssyndrom, dermatitt på påføringsområde*, brystsmerte	Influenzalignende sykdom		Abstinenssyndrom hos nyfødte
<u>Undersøkelser</u>			Økt alaninamino-			

			transferase, vekt- nedgang			
<u>Skader, forgiftninger og komplika- sjoner ved medisinske prosedyrer</u>			Skade pga. uhell, fall			

* I enkelte tilfeller oppsto forsinkede lokale allergiske reaksjoner med betydelige tegn på inflammasjon. I slike tilfeller skal behandlingen med buprenorfin avsluttes.

¹ Inkluderer erytem, ødem, kløe, utslett ved påføringsområdet.

Buprenorfin har en lav risiko for fysisk avhengighet. Etter seponering av buprenorfin er abstinenssymptomer lite sannsynlig. Dette kan skyldes den svært langsomme spaltningen av buprenorfin fra opioidreseptorene og den gradvise reduksjonen av plasmakonsentrasjonen av buprenorfin (vanligvis over en periode på 30 timer etter at siste plaster er fjernet). Etter langvarig bruk av buprenorfin kan imidlertid abstinenssymptomer som ligner dem som oppstår i løpet av opioidseponering ikke utelukkes. Disse symptomene inkluderer agitasjon, angst, nervøsitet, søvnløshet, hyperkinesi, skjelvinger og gastrointestinale lidelser.

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: Symptomer tilsvarende som for andre sentraltvirkende analgetika må forventes. Disse kan omfatte respirasjonsdepresjon, inkludert apné, sedasjon, søvnighet, kvalme, oppkast, kardiovaskulær kollaps og betydelig miøse.

Behandling: Fjern eventuelle plastre 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 skal brukes ved behov.

En spesifikk opioidantagonist som f.eks. nalokson kan reversere effekten av buprenorfin, selv om nalokson kan være mindre effektiv for å reversere effekten av buprenorfin enn andre my-opioidagonister. Behandling med kontinuerlig intravenøs nalokson bør starte med de vanlige dosene, men høye doser kan være nødvendig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Buprenorfin er en partiell opioidagonist som virker på my-opioidreseptoren. Den har også en antagonistisk aktivitet på kappa-opioidreseptoren.

Andre farmakologiske effekter

In vitro og dyrestudier indikerer ulike effekter av naturlige opioider, som morfin, på komponenter av immunsystemet. Den kliniske betydningen av disse funnene er ukjent. Det er ikke kjent om

buprenorfin, et semisyntetisk opioid, har immunologiske effekter tilsvarende morfin.

Som med andre opioidanalgetika har buprenorfin en potensiell risiko for respirasjonsdepresjon. Det finnes likevel bevis som tyder på at buprenorfin er en partiell agonist på grunn av den respirasjonsdepressive aktiviteten, og en «takeffekt» har blitt rapportert etter intravenøse doser større enn 2 mikrogram/kg. Respirasjonsdepresjon ser ut til å forekomme sjelden ved terapeutiske doser av den transdermale legemiddelformen [inntil 40 mikrogram/t].

Effekten har blitt vist i sju pivotale fase III-studier av opptil 12 ukers varighet hos pasienter med ikke-malign smerte av forskjellige etiologier. Disse inkluderte pasienter med moderate og alvorlige artrose- og ryggsmertesmerter. Buprenorfin viste klinisk signifikante reduksjoner i smerteskåringer (ca. 3 punkter på BS-11-skalaen) og signifikant bedre smertekontroll sammenlignet med placebo.

En langvarig åpen forlengelsesstudie (n=384) har også blitt utført hos pasienter med ikke-malign smerte. Med fast dosering fikk 63 % av pasientene smertekontroll i 6 måneder, 39 % av pasientene i 12 måneder, 13 % av pasientene i 18 måneder og 6 % av pasientene i 21 måneder. Omtrent 17 % ble stabilisert på dosen med 5 mg, 35 % på 10 mg og 48 % på 20 mg.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Det er holdepunkter for enterohepatisk kretsløp.

Studier på ikke-drektige og drektige rotter har vist at buprenorfin passerer blod- hjernebarrieren og placentabarrierene. Konsentrasjoner i hjernen (som inneholdt kun uendret buprenorfin) etter parenteral administrasjon var 2-3 ganger høyere enn etter oral administrasjon. Etter intramuskulær eller oral administrasjon akkumuleres buprenorfin tilsynelatende i fosterets gastrointestinallumen, antagelig på grunn av galleutskillelse, ettersom enterohepatisk kretsløp ikke er fullt utviklet.

Hvert plaster avgir en fast mengde av buprenorfin i opptil sju dager. Steady state oppnås i løpet av den første påføringen. Etter fjerning av buprenorfin reduseres konsentrasjonen av buprenorfin med ca. 50 % i løpet av de første 12 timene. Den gjennomsnittlige halveringstiden er rapportert å være mellom 30 og 45 timer deretter.

Absorpsjon

Etter administrasjon av buprenorfin diffunderer buprenorfin fra plasteret gjennom huden. I kliniske farmakologistudier var gjennomsnittstiden som "buprenorfin 10 mikrogram/time" brukte på å avgi detekterbare konsentrasjoner av buprenorfin (25 pikogram/ml) ca. 17 timer. Analysen av gjenværende buprenorfin i plastre etter 7 dagers bruk viser at 15 % av den opprinnelige mengden er avgitt. En biotilgjengelighetsstudie, relativ til den intravenøse administrasjonen, bekrefter at denne mengden absorberes systemisk. Konsentrasjonen av buprenorfin forblir relativt konstante i løpet av 7 dagers bruk av plasteret.

Påføringsområde

En studie hos friske forsøkspersoner viste at den farmakokinetiske profilen til buprenorfin avgitt fra Buprefarm er lik når den påføres utsiden av overarmen, øvre del av brystkassen, øvre del av ryggen eller siden av brystkassen (midtre aksillærlineje, 5. interkostale rom). Absorpsjonen varierer til en viss grad avhengig av påføringsområdet, og eksponeringen er på det meste ca. 26 % høyere når den påføres øvre del av ryggen sammenlignet med siden av brystkassen.

I en studie hos friske forsøkspersoner som fikk buprenorfin gjentatte ganger på samme område, ble det observert en nesten doblet eksponering med en 14 dagers hvileperiode. Det anbefales derfor rullering av påføringsområder og et nytt plaster skal ikke påføres samme hudområde på 3-4 uker.

I en studie hos friske forsøkspersoner forårsaket påføring av varmepute direkte på depotplasteret en forbigående 26-55 % økning i blodkonsentrasjonene av buprenorfin. Konsentrasjonene ble normalisert innen 5 timer etter at varmen ble fjernet. På grunn av dette anbefales det ikke å legge direkte varmekilder som varmekasser, varmeputer eller elektriske varmeteppe direkte på plasteret. En varmepute lagt på et buprenorfinområde etter fjerning av depotplasteret påvirket ikke absorpsjonen

fra huddepoet.

Distribusjon

Buprenorfin er ca. 96 % bundet til plasmaproteiner.

Studier av intravenøs buprenorfin har vist et stort distribusjonsvolum, noe som antyder omfattende distribusjon av buprenorfin. I en studie av intravenøs buprenorfin hos friske forsøkspersoner var distribusjonsvolumet ved steady state 430 l, noe som reflekterer det store distribusjonsvolumet og lipofilisiteten til virkestoffet.

Etter intravenøs administrasjon utskilles buprenorfin og dets metabolitter i gallen, og i løpet av minutter distribueres den i cerebrospinalvæsken. Buprenorfinkonsentrasjoner i cerebrospinalvæsken ser ut til å være ca. 15-25 % av samtidige plasmakonsentrasjoner.

Biotransformasjon og eliminasjon

Metabolismen av buprenorfin i huden etter påføring av buprenorfin er ubetydelig. Etter transdermal påføring elimineres buprenorfin via levermetabolisme, med påfølgende galleutskillelse og nyreutskillelse av løselige metabolitter. Levermetabolisme, via CYP3A4- og UGT1A1/1A3-enzymene, fører til to primære metabolitter, henholdsvis norbuprenorfin og buprenorfin 3-O-glukuronid. Norbuprenorfin glukuronideres før eliminasjon. Buprenorfin elimineres også i avføringen. I en studie med postoperative pasienter, viste den totale eliminasjonen av buprenorfin seg å være ca. 551/t.

Norbuprenorfin er det eneste kjente aktive metabolitten av buprenorfin.

Effekten av buprenorfin på farmakokinetikken til andre virkestoffer

Basert på *in vitro*-studier i humane mikrosomer og hepatocytter, har ikke buprenorfin noe potensiale til å hemme metabolisme katalysert av CYP450-enzymene CYP1A2, CYP2A6 og CYP3A4 ved konsentrasjoner som ble oppnådd ved bruk av buprenorfin 20 mikrog/t depotplaster. Effekt på metabolisme katalysert av CYP2C8, CYP2C9 og CYP2C19 er ikke undersøkt.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Systemisk toksisitet og dermal toksisitet

I toksisitetsstudier med enkeltdoser og gjentatt dosering hos rotter, kaniner, marsvin, hunder og minigriser, forårsaket buprenorfin minimal eller ingen systemiske bivirkninger, mens hudirritasjon ble observert i alle undersøkte arter. Tilgjengelige toksikologiske data indikerte ikke at tilsetningsstoffene i depotplastrene hadde et sensibiliseringspotensiale.

Reproduksjons- og utviklingstoksitet

Det ble ikke observert påvirkning av fertilitet eller generell reproduksjonsevne hos rotter behandlet med buprenorfin. I studier av fosterutviklingstoksitet hos rotter og kaniner ved bruk av buprenorfin, ble det ikke observert fostertoksiteteffekter. I en studie av pre- og postnatal utviklingstoksitet med buprenorfin hos rotter forekom dødelighet hos avkom, redusert kroppsvekt og samtidig redusert matinntak via morkaken og kliniske tegn.

Gentoksisitet

Et standardutvalg av gentoksisitetstester indikerte at buprenorfin ikke er gentoksisk.

Karsinogenisitet

I langvarige studier hos rotter og mus var det ingen holdepunkter for karsinogent potensiale relevant for mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Klebende matriks (med buprenorfin):

Povidon

Levulinsyre

Oleyloleat

Poly[akrylsyre-kobutylakrylat-ko-(2-etylheksyl)akrylat-kovinylacetat]

Klebende matriks (uten buprenorfin):

Poly[(2-etylheksyl)akrylat-ko-glysidylmetakrylat-ko-(2-hydroksyetyl)akrylate-ko-vinylacetat]

Separerende folie mellom de klebende matriksene med og uten buprenorfin:

Polyetylentereftalatfilm.

Folie på baksiden:

Polyester

Avtagbar del:

Polyetylentereftalatfilm, silikonisert

Blå trykkfarge

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

5 mikrog/t: 18 måneder

10 mikrog/t og 15 mikrog/t: 21 måneder

20 mikrog/t, 25 mikrog/t, 30 mikrog/t og 40 mikrog/t: 3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hver barnesikre pose er laget av et komposittlagmateriale som består av papir/PET/PE/Aluminium/Poly(akrylsyre-co-etylen) (=Surlyn). Én pose inneholder ett depotplaster.

Pakningsstørrelser:

1, 2, 3, 4, 5, 8 10 eller 12 individuelt forseglede depotplastre.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Når du bytter plaster skal det brukte plasteret fjernes, det klebende laget skal brettes innover og plasteret skal kastes på en forsvarlig måte.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Orifarm Generics A/S

Energivej 15

DK-5260 Odense S

Danmark

e-post: info@orifarm.com

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

5 mikrog/time: 15-10645
10 mikrog/time: 15-10646
15 mikrog/time: 18-12234
20 mikrog/time: 15-10647
25 mikrog/time: 19-13090
30 mikrog/time: 19-13091
40 mikrog/time: 19-13092

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 27. mai 2016 (15-10645, 15-10646, 15-10647)

Dato for første markedsføringstillatelse: 23. november 2018 (18-12234)

Dato for første markedsføringstillatelse: 2. november 2020 (19-13090, 19-13091, 19-13092)

Dato for siste fornyelse: 3. mai 2021 (15-10645, 15-10646, 15-10647, 18-12234)

10. OPPDATERINGSDATO

28.06.2024

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til www.felleskatalogen.no