

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Norspan 5 mikrog/t, 10 mikrog/t ja 20 mikrog/t depotlaastari

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Norspan 5 mikrog/t

Yksi depotlaastari sisältää: 5 mg buprenorfiinia 6,25 cm² laastarissa, josta vapautuu nimellisesti 5 mikrog buprenorfiinia tunnissa 7 päivän ajan.

Norspan 10 mikrog/t

Yksi depotlaastari sisältää 10 mg buprenorfiinia 12,5 cm² laastarissa, josta vapautuu nimellisesti 10 mikrog buprenorfiinia tunnissa 7 päivän ajan.

Norspan 20 mikrog/t

Yksi depotlaastari sisältää 20 mg buprenorfiinia 25 cm² laastarissa, josta vapautuu nimellisesti 20 mikrog buprenorfiinia tunnissa 7 päivän ajan.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depotlaastari.

Beige laastari, jossa pyöristetyt kulmat.

Neliön muotoinen laastari, jossa merkintä Norspan 5 µg/h

Suorakulmion muotoinen laastari, jossa merkintä Norspan 10 µg/h

Neliön muotoinen laastari, jossa merkintä Norspan 20 µg/h

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Muusta kuin syövästä johtuvan keskivaikean kivun hoito, kun riittävään kivunlievitykseen tarvitaan opioideja.

Norspan ei sovi akuutin kivun hoitoon.

Norspan on tarkoitettu aikuisille.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Norspan-laastarit kiinnitetään iholle seitsemän päivän välein.

Vähintään 18-vuotiaat potilaat

Aloituseränsä tulee käyttää pienintä Norspan-annosta (Norspan 5 mikrog/t depotlaastari). Potilaan aiempi opioidien käyttö (ks. kohta 4.5), ajankohtainen yleistila ja sairaus tulee ottaa huomioon.

Titraus

Norspan-hoidon aloitusvaiheessa lyhytvaikutteiset vara-analgeetit saattavat olla tarpeen (ks. kohta 4.5), kunnes Norspan-hoidon analgeettinen teho saavutetaan.

Titrauksen aikana annosta voidaan muuttaa 3 päivän (72 tunnin) välein. Sen jälkeen noudatetaan 7 päivän antoväliä. Tämän jälkeen annosta voidaan titrata suuremmaksi kipulääkityksen lisäämistarpeen ja potilaan analgeettisen vasteen perusteella.

Annoksen suurentamiseksi nykyinen laastari tulee vaihtaa suurempaan tai laastareita tulee kiinnittää eri ihoalueille halutun annoksen saavuttamiseksi. On suositeltavaa, että iholle ei kiinnitetä useampaa kuin kahta depotlaastaria samanaikaisesti (Norspan-kokonaisannos enintään 40 mikrog/t). Uutta laastaria ei saa kiinnittää samalle ihoalueelle ennen kuin edellisen laastarin käytöstä on kulunut 3–4 viikkoa (ks. kohta 5.2). Potilaita tulee seurata huolellisesti ja säännöllisesti optimaalisen annoksen ja hoidon keston arvioimiseksi.

Jos kipua ei saada riittävän hyvin hallintaan, hyperalgesian, sietokyvyn kasvun ja taustalla olevan sairauden etenemisen mahdollisuus tulee ottaa huomioon (ks. kohta 4.4). Norspan-annoksen pienentäminen, Norspan-hoidon lopettaminen tai taustakipuun annettavan hoidon muuttaminen saattavat olla tarpeen.

Siirtyminen muista opioideista Norspaniin

Norspan-hoitoa voidaan käyttää vaihtoehtoisena hoitona muiden opioidien sijasta. Tällöin hoito tulee aloittaa pienimmällä saatavilla olevalla annoksella (Norspan 5 mikrog/t depotlaastari), ja lyhytvaikutteisten vara-analgeettien (ks. kohta 4.5) käyttöä tulee jatkaa titrausvaiheen aikana tarpeen mukaan.

Pediatriset potilaat

Norspan-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Iäkkäät potilaat

Norspan-annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäillä potilailla.

Munuaisten vajaatoiminta

Norspan-annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

Maksan vajaatoiminta

Norspan-annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta. Buprenorfiini metaboloituu maksassa. Sen vaikutuksen voimakkuus ja kesto saattavat muuttua, jos potilaan maksan toiminta on heikentynyt. Näin ollen näitä potilaita tulee seurata tarkoin Norspan-hoidon aikana.

Jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta, buprenorfiini voi kumuloitua elimistöön Norspan-hoidon aikana. Näillä potilailla on harkittava vaihtoehtoisia hoitomuotoja, ja Norspan-hoidossa tulee noudattaa varovaisuutta tai sitä tulee välttää täysin.

Antotapa

Antoreitti

Depotlaastaria käytetään 7 päivän ajan. Laastaria ei saa puolittaa eikä leikata pienempiin osiin.

Depotlaastareiden kiinnitys iholle

Jotta buprenorfiinin tehokas kivunlievitys voidaan varmistaa ja ihoreaktioiden mahdollisuus minimoida (ks. kohta 4.4), seuraavia ohjeita on noudatettava:

Norspan kiinnitetään ärtymättömälle, ehjälle iholle olkavarren ulkosyrjään, rintakehän yläosaan, yläselkään tai kyljen yläosaan. Sitä ei saa kiinnittää ihoalueelle, jolla on suuria arpia. Norspan-depotlaastarit tulee kiinnittää ihoalueelle, jolla on suhteellisen vähän tai tuskin lainkaan ihokarvoja. Jos tällaisia ihoalueita ei ole, kiinnityskohdan ihokarvat tulee leikata saksilla. Niitä ei saa ajella.

Jos laastarin kiinnityspaikka tulee puhdistaa, tähän tulee käyttää vain puhdasta vettä. Saippuota, alkoholia, öljyä, ihovoiteita tai hankaavia aineita ei saa käyttää. Ihon tulee olla täysin kuiva ennen laastarin kiinnittämistä. Norspan kiinnitetään iholle heti, kun se on otettu sinetöidystä yksittäispakkauksesta. Suojakalvo poistetaan, ja depotlaastari kiinnitetään iholle painamalla sitä tiukasti kämmenellä ihoa vasten noin 30 sekunnin ajan. Samalla varmistetaan, että laastari on koko pinta-alaltaan ja etenkin reunoiltaan kiinnittynyt ihoon. Jos laastarin reunat alkavat irrota ihosta, ne voidaan kiinnittää uudelleen ihoon sopivalla ihoteipillä, jotta laastari pysyy paikallaan 7 päivän ajan.

Laastaria käytetään yhtäjaksoisesti 7 päivän ajan.

Kylpeminen, uiminen tai suihkussa käynti eivät vaikuta laastariin. Jos laastari irtoaa, sen tilalle tulee laittaa uusi ja pitää sitä 7 päivän ajan.

Hoidon kesto

Norspan-hoitoa ei milloinkaan tule jatkaa pidempään kuin on ehdottoman välttämätöntä. Jos pitkäaikainen Norspan-hoito on tarpeen sairauden luonteen ja vaikeusasteen vuoksi, potilasta seurataan huolellisesti ja säännöllisesti ja hoitoa tauotetaan tarvittaessa hoidon jatkamistarpeen ja sopivan annostuksen selvittämiseksi.

Hoidon lopettaminen

Laastarin irrottamisen jälkeen seerumin buprenorfiinipitoisuudet pienenevät vähitellen, joten laastarin kipua lievittävä teho säilyy jonkin aikaa. Tämä tulee ottaa huomioon, jos Norspan-hoidon jälkeen aiotaan siirtyä muihin opioideihin. Yleisesti ottaen potilaalle ei pidä antaa muita opioideja ennen kuin laastarin poistamisesta on kulunut vähintään 24 tuntia. Tällä hetkellä muiden opioidien aloitusannoksista depotlaastarihoidon lopettamisen jälkeen on vain rajallisesti tietoa (ks. kohta 4.5).

Kuume / ulkoiset lämmönlähteet

Potilaita tulee kehottaa välttämään laastarin kiinnityskohdan altistamista ulkoisille lämmönlähteille (esim. lämpötyyny, sähköhuovat, kuumavesipullot, lämpölamput, sauna, kuumat kylvyt, lämmitetyt vesisängyt, tms.), sillä tämä saattaa lisätä buprenorfiinin imeytymistä elimistöön. Kuumeisia potilaita hoidettaessa on muistettava, että myös kuume saattaa lisätä buprenorfiinin imeytymistä, mikä voi suurentaa plasman buprenorfiinipitoisuuksia ja siten myös opioidien haittavaikutusten riskiä.

4.3 Vasta-aiheet

Norspan on vasta-aiheinen seuraavissa tilanteissa:

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (buprenorfiinille) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- opioidiriippuvaiset potilaat tai huumevieroituksen hoito
- tilanteet, joissa hengityskeskus ja hengitystoiminta ovat vaikeasti lamaantuneet tai saattavat lamaantua vaikeasti
- potilaat, jotka käyttävät MAO-estäjiä tai ovat käyttäneet niitä edeltävien kahden viikon aikana (ks. kohta 4.5)
- myasthenia gravis -potilaat
- potilaat, joilla on delirium tremens.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Norspanin käytössä on noudatettava erityistä varovaisuutta, jos jokin seuraavista koskee potilasta:

- hengityslama
- keskushermostoa lamaavien aineiden samanaikainen käyttö (ks. alla ja kohta 4.5)
- serotonergisten aineiden samanaikainen käyttö (ks. alla ja kohta 4.5)

- psyykkinen riippuvuus (addiktio), väärinkäyttöprofiili sekä huumeiden ja/tai alkoholin väärinkäyttöä anamneesissa (ks. alla)
- uniapnea
- akuutti alkoholimyrkytys
- pään vamma, kallonsisäinen leesio tai kohonnut aivopaine, sokki, tuntemattomasta syystä johtuva tajunnan tilan aleneminen
- vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2)
- ummetus.

Hengityslama

Buprenorfiinin käyttöön on liittynyt merkittävää hengityslamaa etenkin, kun sitä on annettu laskimoon. Useat yliannostustapaukset ovat johtaneet kuolemaan, kun huumeriippuvaiset henkilöt ovat ottaneet buprenorfiinia väärinkäyttötarkoituksessa laskimoon, yleensä samanaikaisesti bentsodiatsepiinien kanssa. Myös etanolin, bentsodiatsepiinien ja buprenorfiinin yhteiskäytöstä johtuvia kuolemaan johtaneita yliannostustapauksia on ilmoitettu. (Ks. kohta 4.9.) Varovaisuutta on noudatettava, jos Norspan-valmistetta määrätään potilaille, joilla tiedetään tai epäillään olevan anamneesissa huumeiden tai alkoholin väärinkäyttöä tai vakava psyykkinen sairaus.

Opioidien, kuten buprenorfiinin, ja sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja niiden kaltaisten lääkkeiden, samanaikainen käyttö voi aiheuttaa sedaatiota, hengityslamaa, koomaa ja kuoleman. Näiden riskien vuoksi näitä sedatiivisia lääkkeitä voidaan määrätä samanaikaisesti opioidien kanssa vain sellaisille potilaille, joille muut hoitovaihtoehdot eivät sovi. Jos potilaalle päätetään määrätä buprenorfiinia samanaikaisesti sedatiivisten lääkkeiden kanssa, on määrättävä pienin tehoava annos ja hoidon on oltava mahdollisimman lyhykestoinen.

Potilasta on seurattava tarkkaan hengityslaman ja sedaation merkkien ja oireiden varalta. On erittäin suositeltavaa neuvoa potilasta ja hänen läheisiään tarkkailemaan näitä oireita (ks. kohta 4.5).

Serotoniinioireyhtymä

Norspan-valmisteen ja muiden serotonergisten lääkeaineiden, kuten MAO:n estäjien, selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI-lääkkeiden), serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjien (SNRI-lääkkeiden) tai trisyklisten masennuslääkkeiden, samanaikainen käyttö voi johtaa serotoniinioireyhtymään, joka voi olla hengenvaarallinen tila (ks. kohta 4.5).

Jos muiden serotonergisten lääkeaineiden samanaikainen käyttö on kliinisesti tarpeen, potilasta on tarkkailtava huolellisesti etenkin hoitoa aloitettaessa ja annosta suurennettaessa.

Serotoniinioireyhtymän oireita ovat esimerkiksi mielen tilan muutokset, autonomisen hermoston epävakaus, neuromuskulaariset poikkeavuudet ja/tai maha-suolikanavan oireet.

Jos potilaalla epäillään serotoniinioireyhtymää, on syytä harkita annoksen pienentämistä tai hoidon keskeyttämistä oireiden vaikeusasteesta riippuen.

Buprenorfiini on μ -opioidin agonisti: se on kivunlievityksen suhteen täysi agonisti ja hengitystä lamaavan vaikutuksensa suhteen osittainen agonisti (ks. kohta 5.1).

Pitkäkestoisen hoidon vaikutukset ja toleranssi

Toistettujen opioidiannosten seurauksena potilaalle saattaa kehittyä toleranssia analgeettiselle vaikutukselle, hyperalgesiaa sekä fyysistä ja psyykkistä lääkeriippuvuutta. Joillekin haittavaikutuksille, kuten opioidien aiheuttamalle ummetukselle, kehittyy vain osittaista toleranssia. Erityisesti potilailla, joilla on krooninen syöpään liittymätön kipu, on raportoitu, ettei kipu välttämättä lieviy riittävästi jatkuvassa pitkäaikaisessa opioidihoidossa. Jatkuvan Norspan-hoidon tarvetta suositellaan arvioimaan uudelleen säännöllisin väliajoin lääkemääräystä uusittaessa. Kun lääkkeen käytön jatkamisesta ei enää katsota olevan hyötyä, hoito pitää lopettaa asteittain vieroitusoireiden välttämiseksi.

Opioidien väärinkäyttö (Opioid Use Disorder, OUD; väärinkäyttö ja riippuvuus)

Toistuva Norspan-valmisteen käyttö voi johtaa opioidien väärinkäyttöön (Opioid Use Disorder, OUD). Norspan-valmisteen väärinkäyttö tai tahallinen virheellinen käyttö voivat johtaa yliannostukseen ja/tai kuolemaan. OUD:n kehittymisen riski on suurentunut potilailla, joilla itsellään tai joiden

perheenjäsenillä (vanhemmilla tai sisaruksilla) on aiemmin ollut päihdehäiriötä (mukaan lukien alkoholin väärinkäyttö), tupakoitsijoilla tai potilailla, joilla on aiemmin ollut muita mielenterveyden häiriötä (esim. vakavaa masennusta, ahdistuneisuutta ja persoonallisuushäiriötä). Opioidihoitoa saavia potilaita on seurattava opioidien väärinkäytön, kuten lääkehakuisuuden (esim. tiheän reseptin uusimispyynnön) varalta, etenkin jos potilas kuuluu riskiryhmään. Tähän sisältyy samanaikaisesti käytettävien opioidien ja psykoaktiivisten lääkkeiden (kuten bentsodiatsepiinien) käytön tarkastelu. Jos potilaalla havaitaan OUD:n merkkejä ja oireita, päihderiippuvuuteen erikoistuneen lääkärin konsultointia pitää harkita. Jos opioidien käyttö lopetetaan, ks. kohdasta 4.4 ”Pitkäkestoisen hoidon vaikutukset ja toleranssi”.

Vieroitusoireyhtymä

Hoidon äkillinen lopettaminen voi aiheuttaa vieroitusoireyhtymän. Jos vieroitusoireita esiintyy, ne ovat yleensä lieviä, alkavat 2 päivän kuluttua ja kestävät enintään 2 viikkoa. Vieroitusoireita ovat agitaatio, ahdistuneisuus, hermostuneisuus, unettomuus, hyperkinesia, vapina ja ruuansulatuskanavan oireet. Kun potilas ei enää tarvitse buprenorfiinihoitoa, annosta kehoitetaan pienentämään asteittain vieroitusoireiden ehkäisemiseksi. Buprenorfiinin antaminen henkilöille, jotka ovat fyysisesti riippuvaisia täysistä μ -opioidin agonisteista, saattaa nopeuttaa vieroitusoireyhtymän syntymistä fyysisen riippuvuuden tasosta sekä buprenorfiinin annon ajoituksesta ja annoksesta riippuen.

Unenaikaiset hengityshäiriöt

Opioidit voivat aiheuttaa unenaikaisia hengityshäiriötä, mukaan lukien sentraalista uniapneaa ja unenaikaista hypoksemiaa. Opioidien käyttö lisää sentraalisen uniapnean riskiä annosriippuvasti. Jos potilaalla on sentraalista uniapneaa, opioidien kokonaisannoksen pienentämistä on harkittava.

Ihoreaktiot kiinnityskohdassa

Jotta kiinnityskohdassa ilmenevien ihoreaktioiden mahdollinen riski voidaan minimoida, on tärkeää seurata annostusohjeita (ks. kohta 4.2).

Norspan-valmisteen käytön yhteydessä ilmenevät kiinnityskohdan reaktiot ilmenevät yleensä lievänä tai kohtalaisina ihotulehduksina (kosketusihottuma), ja niihin saattaa liittyä punoitusta, turvotusta, kutinaa, ihottumaa, pieniä rakkuloita (vesikkeleitä) sekä kivuliasta/polttavaa tunnetta kiinnityskohdassa. Syynä on yleisimmin ihoärsytys (ärsytysihottuma), ja reaktiot häviävät itsestään, kun Norspan on poistettu.

Potilaita ja heitä hoitavia henkilöitä on ohjeistettava tarkkailemaan kiinnityskohtia tällaisten reaktioiden varalta. Jos epäillään allergista kosketusihottumaa, on tehtävä asianmukaiset diagnostiset tutkimukset mahdollisen herkistymisen ja sen varsinaisen syyn määrittämiseksi (buprenorfiini ja/tai laastarin muut aineet).

CYP3A4:n estäjät saattavat suurentaa buprenorfiinipitoisuuksia (ks. kohta 4.5). Jos potilas saa jo CYP3A4:n estäjähoitoa, Norspan-annos on titrattava huolellisesti, sillä potilaalle saattaa riittää pienempi annostus.

Norspania ei suositella käytettäväksi kivunlievitykseen välittömästi leikkauksen jälkeen eikä muissa tilanteissa, joissa terapeuttinen leveys on pieni tai kivunlievityksen tarve vaihtelee nopeasti.

Buprenorfiinin käyttö voi alentaa kouristuskynnystä potilailla, joilla on anamneesissa kouristuskohtauksia.

Vaikea kuumetauti voi lisätä buprenorfiinin imeytymistä Norspan-depotlaastareista.

Buprenorfiinilla on todettu olevan rajallista euforisoivaa vaikutusta ihmisellä, mikä voi johtaa valmisteen väärinkäyttöön.

Umpieritysjärjestelmä

Opioidit saattavat vaikuttaa hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaisakseliin tai hypotalamus-aivolisäke-sukupuolirauhasakseliin. Mahdollisia muutoksia ovat mm.

prolaktiinipitoisuuden suureneminen seerumissa ja kortisoli- ja testosteronipitoisuuksien pieneneminen plasmassa. Nämä hormonaaliset muutokset saattavat aiheuttaa klinisiä oireita.

Norspan-annossuosituksia ei saa ylittää.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkeaineiden vaikutus buprenorfiinin farmakokinetiikkaan

Buprenorfiini metaboloituu lähinnä glukuronidoitumalla ja vähäisemmässä määrin (noin 30 %) CYP3A4:n välityksellä. CYP3A4-estäjien samanaikainen käyttö saattaa aiheuttaa plasman buprenorfiinipitoisuuksien suurenemista ja voimistaa buprenorfiinin tehoa.

Tutkimuksissa CYP3A4-estäjä ketokonatsoli ei suurentanut buprenorfiinin keskimääräistä maksimialtistusta (C_{max}) eikä kokonaisaltistusta (AUC) kliinisesti merkitsevässä määrin, kun Norspanin ja ketokonatsolin käyttöä verrattiin pelkän Norspanin käyttöön.

Buprenorfiinin ja CYP3A4-indusorien välisiä yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Norspanin ja entsyymi-indusorien (kuten fenobarbitaalin, karbamatsepiinin, fenytoiinin ja rifampisiinin) samanaikainen käyttö saattaa johtaa puhdistuman suurenemiseen ja siten tehon heikkenemiseen.

Jotkin yleisanestesia-aineet (esim. halotaani) ja muut lääkevalmisteet saattavat heikentää maksan verenkiertoa, mikä saattaa vähentää buprenorfiinin eliminoitumista maksan kautta.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Norspan-valmistetta ei saa käyttää samanaikaisesti MAO:n estäjien kanssa eikä siinä tapauksessa, että potilas on käyttänyt MAO:n estäjiä edeltävien kahden viikon aikana (ks. kohta 4.3).

Norspan-valmistetta on käytettävä varoen, jos sen kanssa käytetään samaan aikaan seuraavia lääkkeitä:

Serotonergiset lääkevalmisteet, kuten MAO:n estäjät, selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI), serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI) tai trisykliset masennuslääkkeet; näiden lääkkeiden samanaikainen käyttö suurentaa serotoniinioireyhtymän (joka voi olla hengenvaarallinen tila) riskiä (ks. kohta 4.4).

Muut keskushermoston toimintaa lamaavat aineet: muut opioidijohdokset (esim. morfiinia, dekstropropoksifeeniä, kodeiinia, dekstrometorfaania tai noskapiinia sisältävät kipu- ja yskänlääkkeet). Tietyt masennuslääkkeet, sedatiiviset H_1 -reseptorin antagonistit, alkoholi, anksiolyytit, neuroleptit, klonidiini ja sen sukuiset aineet. Nämä yhdistelmät voimistavat buprenorfiinin keskushermoston toimintaa lamaavaa vaikutusta.

Additiivisen keskushermostoa lamaavan vaikutuksen vuoksi opioidien ja sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja vastaavanlaisten lääkkeiden, samanaikainen käyttö lisää sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman riskiä. Annostusta ja samanaikaisen hoidon kestoa on rajoitettava (ks. kohta 4.4). Tällaisia aineita ovat muun muassa sedatiivit tai unilääkkeet, yleisanesteetit, muut huumaavat kipulääkkeet, fenotiatsiinit, keskushermostoon vaikuttavat antiemeetit, bentsodiatsepiinit ja alkoholi.

Buprenorfiinin on kuvattu toimivan puhtaana myyreseptorien agonistina, kun sitä käytetään tyypillisinä analgeettisina annoksina. Norspanin kliinisissä tutkimuksissa puhtaita myyopioidiagonisteja saavat tutkimushenkilöt (enintään 90 mg morfiinia suun kautta tai tätä vastaava lääkemäärä vuorokaudessa) siirtyivät Norspan-hoitoon. Tutkimuksissa ei ilmoitettu vieroitusoireita eikä opioidivieroituksen oireita tutkimushenkilöiden siirtyessä aiemmin käyttämästään opioidista Norspan-hoitoon (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Norspanin käytöstä raskauden aikana ei ole tietoa. Eläintutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta.

Buprenorfiini läpäisee istukan, ja buprenorfiinia ja sen aktiivista metaboliittia norbuprenorfiinia voidaan havaita vastasyntyneen seerumissa, virtsassa ja mekoniumissa kohtuultistuksen jälkeen. Buprenorfiinin käyttö suurina annoksina raskauden loppuvaiheessa saattaa aiheuttaa vastasyntyneelle hengityslamaa, vaikka käyttö olisi ollut lyhytaikaista. Buprenorfiinin pitkäaikainen käyttö raskauden aikana saattaa aiheuttaa vastasyntyneelle opioidien vieroitusoireita. Siksi Norspan-depotlaastaria ei pidä käyttää raskauden aikana, eikä naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, pidä käyttää Norspan-depotlaastaria ilman tehokasta ehkäisyä, ellei mahdollinen hyöty ole sikiölle aiheutuvaa mahdollista riskiä suurempi.

Imetys

Buprenorfiini erittyy ihmisen rintamaitoon. Rotilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että buprenorfiini saattaa estää maidonerityksen. Eläintutkimuksista saadut farmakodynamiikan/toksikologian tiedot ovat osoittaneet, että buprenorfiini erittyy maitoon (ks. kohta 5.3). Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Norspan-valmistetta on käytettävä varoen imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Buprenorfiinin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoa. Hedelmällisyyttä ja varhaisvaiheen alkionkehitystä koskevassa tutkimuksessa ei havaittu lisääntymisparametreihin kohdistuvia vaikutuksia uros- eikä naarasrotilla (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Norspan vaikuttaa voimakkaasti ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Vaikka valmistetta käytettäisiin ohjeiden mukaisesti, Norspan voi vaikuttaa potilaan reaktiokykyyn siinä määrin, että se heikentää hänen kykyään toimia turvallisesti liikenteessä ja käyttää koneita. Tämä pätee etenkin hoidon alussa ja yhdessä muiden sentraalisesti vaikuttavien aineiden kanssa (esim. alkoholi, rauhoittavat aineet, sedatiivit ja unilääkkeet). Lääkäri antaa suosituksen potilaskohtaisesti. Yleisluontoinen rajoitus ei ole tarpeen, jos potilaan annos on vakaa.

Jos lääke aiheuttaa potilaalle haittavaikutuksia (esim. huimausta, uneliaisuutta, näön hämärtymistä) hoidon alussa tai annosta suurennettaessa, hän ei saa ajaa eikä käyttää koneita ennen kuin laastarin poistamisesta on kulunut vähintään 24 tuntia.

4.8 Haittavaikutukset

Norspan-hoidon kliinisen käytön yhteydessä mahdollisesti esiintyvät vakavat haittavaikutukset ovat samankaltaisia kuin muitakin kipulääkkeitä käytettäessä. Niitä ovat esim. hengityslama (etenkin, jos valmistetta käytetään yhdessä muiden keskushermoston toimintaa lamaavien aineiden kanssa) ja hypotensio (ks. kohta 4.4).

Seuraavia haittavaikutuksia on esiintynyt:

Hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

<u>MedDRA-elinjärjestelmäluokka</u>	<u>Hyvin yleiset</u> (≥ 1/10)	<u>Yleiset</u> (≥ 1/100, < 1/10)	<u>Melko harvinaiset</u> (≥ 1/1 000, < 1/100)	<u>Harvinaiset</u> (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	<u>Hyvin harvinaiset</u> (< 1/10 000)	<u>Tuntematon</u> (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
<u>Immuunijärjestelmä</u>			Yliherkkyys	Anafylaktinen reaktio		Anafylaktoidinen reaktio
<u>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</u>		Ruokahaluttomuus		Nestehukka		
<u>Psyykkiset häiriöt</u>		Sekavuus Masentuneisuus Unettomuus Hermostuneisuus Ahdistuneisuus	Affektien labiilius Unihäiriöt Levottomuus Agitaatio Euforinen mieliala Aistiharhat Sukupuolivietin heikkeneminen Painajaiset Aggressiivisuus	Psykoottinen häiriö	Lääke-riippuvuus (ks. kohta 4.4) Mielialan vaihtelut	Depersonalisaatio
<u>Hermosto</u>	Päänsärky Huimaus Uneliaisuus	Vapina	Sedaatio Makujen muuttuminen Dysartria Hypestesia Muistin heikkeneminen Migreeni Pyörtyminen Epänormaali koordinaatio Keskittymisvaikeudet Parestesiat	Tasapainohäiriöt Puheen häiriöt	Tahattomat lihassupistukset	Kouristuskohaukset Uniapneaoireyhtymä Hyperalgesia
<u>Silmät</u>			Kuivasilmäisyys Näön hämärtyminen	Näköhäiriöt Silmäluomien turvotus Mioosi		
<u>Kuulo ja tasapainoelin</u>			Tinnitus Kierto huimaus		Korvakipu	
<u>Sydän</u>			Sydämentykytys Takykardia	Angina pectoris		
<u>Verisuonisto</u>			Hypotensio Verenkiertokollapsi Hypertensio Kasvojen punoitus	Vasodilataatio Ortostaattinen hypotensio		
<u>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</u>		Hengenahdistus	Yskä Hengityksen vinkuminen Nikottelu	Hengityslama Hengitysvajaus Astman paheneminen Hyperventilaatio Nuha		

<u>MedDRA-elinjärjestelmäluokka</u>	<u>Hyvin yleiset</u> (≥ 1/10)	<u>Yleiset</u> (≥ 1/100, < 1/10)	<u>Melko harvinaiset</u> (≥ 1/1 000, < 1/100)	<u>Harvinaiset</u> (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	<u>Hyvin harvinaiset</u> (< 1/10 000)	<u>Tuntematon</u> (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
<u>Ruoansulatus-elimistö</u>	Ummetus Pahoinvointi Oksentelu	Vatsakipu Ripuli Dyspepsia Suun kuivuminen	Ilmavaivat	Nielemisvaikeudet Ileus		Divertikuliitti
<u>Maksa ja sappi</u>						Sappikivikohtaus
<u>Iho ja ihonalainen kudosis</u>	Kutina Punoitus	Ihottuma Hikoilu Eksanteema	Ihon kuivuus Nokkosihottuma	Kasvojen turvotus	Märkärakkulat Vesikkelit	Kosketusihottuma Kiinnityskohdan ihon värimuutos
<u>Luusto, lihakset ja sidekudos</u>		Lihashyökkös	Lihaskipu Lihasspasmit			
<u>Munuaiset ja virtsatie</u>			Virtsainkontinenssi Virtsaumpi Virtsantulon viipyminen			
<u>Sukupuolielimet ja rinnat</u>				Erektiohäiriö Sukupuolitoimintojen häiriöt		
<u>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</u>	Kiinnityskohdan reaktiot ^{1*}	Väsymys Asteniailat Ääreisosien turvotus	Uupumus Korkea ruumiinlämpö Jäykkyys Ödeema Vieroitusoireet Rintakipu	Influenssan kaltaiset oireet		Vastasyntyneen lääkevieroitusoireyhtymä Lääke-toleranssi
<u>Tutkimukset</u>			ALAT-arvojen suureneminen Painon lasku			
<u>Vammat, myrkytykset ja toimenpitekomplikaatiot</u>			Tapaturmaiset vammat Kaatumiset			

¹Sisältää kosketusihottuman (ärsytysihottuman tai allergisen kosketusihottuman) yleiset merkit ja oireet: punoitus, turvotus, kutina, ihottuma, vesikkelit, kivulias/polttava tunne kiinnityskohdassa.

*Joissakin tapauksissa esiintyi viivästyneitä paikallisia allergisia reaktioita (allergista kosketusihottumaa), joihin liittyi voimakkaita tulehduksen merkkejä. Myös laastarin poistamisesta aiheutuvat mekaaniset vauriot (esim. laseraatio) ovat mahdollisia potilailla, joiden iho on hauras. Kroonisella tulehduksella voi olla pitkäkestoisia jälkiseurauksia, kuten tulehduksen jälkeinen hyper- tai hypopigmentaatio tai kuivat ja paksut hilseilevät ihovauriot, jotka saattavat muistuttaa hyvinkin paljon arpia. Tällaisissa tapauksissa Norspan-hoito on lopetettava (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Buprenorfiinin käytön yhteydessä fyysisen riippuvuuden riski on pieni. Vieroitusoireiden kehittyminen Norspan-hoidon lopettamisen jälkeen on epätodennäköistä. Tämä saattaa johtua siitä, että buprenorfiini irtoaa hyvin hitaasti opioidireseptoreista ja plasman buprenorfiinipitoisuudet alenevat vähitellen (yleensä 30 tunnin kuluessa viimeisen laastarin irrottamisesta). Norspan-hoidon pitkäaikaisen käytön jälkeen opioidivieroituksen kaltaisten vieroitusoireiden mahdollisuutta ei kuitenkaan voida täysin sulkea pois. Tällaisia oireita ovat agitaatio, ahdistuneisuus, hermostuneisuus, unettomuus, hyperkinesia, vapina ja ruoansulatuskanavan oireet.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Oireet

Odotettavissa olevat oireet ovat samankaltaisia kuin muitakin sentraalisesti vaikuttavia kipulääkkeitä käytettäessä. Niitä saattavat olla hengityslama, mukaan lukien apnea, sedaatio, unisuus, pahoinvointi, oksentelu, kardiovaskulaarinen kollapsi ja voimakas mioosi.

Hoito

Irrota mahdolliset laastarit potilaan iholta. Varmista ilmatiet, järjestä ventilaatitukea tai kytke potilas hengityskoneeseen tarpeen mukaan ja huolehdi ruumiinlämmön ja nestetasapainon asianmukaisesta ylläpitämisestä. Happea, i.v. nestehoitoa, vasopressoreita ja muita tukihaittoja tulee käyttää tarpeen mukaan.

Buprenorfiinin vaikutukset voidaan kumota spesifisellä opioidiantagonistilla kuten naloksonilla, vaikka naloksoni saattaa kumota buprenorfiinin vaikutuksia vähemmän tehokkaasti kuin muut myyopioidiantagonistit. Jatkuva laskimoon annettava naloksonihoito aloitetaan tavanomaisilla annoksilla, mutta suuria annoksia saatetaan tarvita.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Analgeetit, opioidit, ATC-koodi: N02AE01
Buprenorfiini on μ -opioidin agonisti: se on kivunlievityksen suhteen täysi agonisti ja hengityslamaavaan vaikutuksensa suhteen osittainen agonisti. Sillä on myös antagonistista vaikutusta kappaopioidireseptoreihin.

Muut farmakologiset vaikutukset

In vitro -tutkimukset ja eläintutkimukset ovat osoittaneet, että luonnon opioidit, kuten morfiini, vaikuttavat monin eri tavoin immuunijärjestelmän eri osien toimintaan. Ilmiön kliininen merkitys ei ole tiedossa. Ei myöskään tiedetä, vaikuttaako buprenorfiini, joka on puolisynteettinen opioidi, immuunijärjestelmään samanlaisella tavalla kuin morfiini.

Kuten muidenkin huumaavien kipulääkkeiden käyttöön, myös buprenorfiinin käyttöön liittyy mahdollinen hengityslaman riski. Tiedot viittaavat kuitenkin siihen, että buprenorfiini on hengityslamaavaan vaikutuksensa suhteen osittainen agonisti, ja laskimoon annetuilla yli 2 mikrog/kg:n annoksilla on ilmoitettu kattovaikutusta. Hengityslamaa vaikuttaa ilmenevän harvoin käytettäessä ihon läpi annettavan valmisteen hoitoannoksia (enintään 40 mikrog/h).

Valmisteen teho on osoitettu seitsemässä faasi III -tutkimuksessa. Tutkimusten kesto on ollut 12 viikkoa tai vähemmän, ja ne on tehty potilailla, joilla on ollut erilaisia ei-maligneja kiputiloja. Mukana oli potilaita, joilla oli keskivaikeita ja vaikeita nivelrikko- ja selkäkipuja. Norspan-hoidolla saatiin kliinisesti merkittävä kivunlievitys (n. 3 pistettä BS-11-mittarilla) ja merkittävästi tehokkaampi kivunlievitys kuin plasebolla.

Ei-malignista kivusta kärsivillä potilailla on tehty myös pitkäaikainen avoin jatkotutkimus (n = 384). Pitkäaikaisessa hoidossa 63 % potilaista pysyi lääkityksessä 6 kk, 39 % potilaista pysyi lääkityksessä 12 kk, 13 % pysyi lääkityksessä 18 kk, ja 6 % pysyi lääkityksessä 21 kk. Lääkeannokset vakiintuivat noin 17 % potilaista 5 mg tasolle, 35 % potilaista 10 mg tasolle ja 48 % potilaista 20 mg tasolle.

5.2 Farmakokinetiikka

On näyttöä siitä, että aineella on enterohepaattista kiertoa.

Rotilla (joista osa oli tiineitä) tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että buprenorfiini läpäisee veri-aivoesteen ja istukan. Aivojen buprenorfiinipitoisuudet olivat parenteraalisen annon jälkeen 2–3 kertaa suuremmat kuin peroraalisen annon jälkeen. (Buprenorfiinia esiintyy aivoissa vain muuttumattomassa muodossa.) Lihakseen tai suun kautta annettu buprenorfiini kumuloituu nähtävästi sikiön ruoansulatuskanavan lumeniin. Tämä johtuu oletettavasti sen eliminoitumisesta sapen kautta, sillä enterohepaattinen kierto ei ole vielä täysin kehittynyt.

Kustakin depotlaastarista vapautuu buprenorfiinia tasaiseen tahtiin enintään seitsemän päivän ajan. Vakaan tilan pitoisuudet saavutetaan ensimmäisen laastarin käytön aikana. Kun Norspan-laastari irrotetaan, elimistön buprenorfiinipitoisuudet pienenevät aluksi noin 50 % 12 tunnissa. Tämän jälkeen, eliminaation puoliintumisaika on raportoitu olevan keskimäärin 30-45 tuntia.

Imeytyminen

Iholle kiinnitetystä Norspan-laastarista diffundoituu buprenorfiinia ihon läpi. Kliinisissä farmakologisissa tutkimuksissa mediaaniaika, jossa Norspan 10 mikrog/t depotlaastarista vapautui elimistöön havaittavia pitoisuuksia buprenorfiinia (25 pikog/ml), oli noin 17 tuntia. Depotlaastareihin 7 päivän käytön jälkeen jääneiden buprenorfiinjäänteiden analyysi osoitti, että laastarista imeytyy 15 % alkuperäisestä annoksesta. Hyötyosuustutkimus, jossa laastareita verrattiin buprenorfiinin antoon laskimoon, osoitti, että elimistöön imeytyy systeemisesti tämä määrä buprenorfiinia. Buprenorfiinipitoisuudet pysyvät melko tasaisina laastarin 7 päivää kestäväen käytön ajan.

Kiinnityskohta

Terveillä vapaaehtoisilla tehty tutkimus osoitti, että Norspan-laastarista vapautuvan buprenorfiinin farmakokineettinen profiili on samanlainen riippumatta siitä, kiinnitetäänkö laastari olkavarren ulkosyrjään, rintakehän yläosaan, yläselkään vai kyljen yläosaan (keskiaksillaariviivaan 5. kylkiluuväliin). Imeytyminen vaihtelee jossakin määrin kiinnityskohdasta riippuen. Kun laastari kiinnitetään yläselkään, altistus on suurimmillaan noin 26 % suurempi kuin siinä tapauksessa, että laastari kiinnitetään kyljen yläosaan.

Kun terveiden vapaaehtoisten iholle kiinnitettiin tutkimuksessa Norspan-laastareita toistuvasti samaan kohtaan, altistus lähes kaksinkertaistui, kun kiinnityskohta jätettiin lepäämään 14 päiväksi. Näin ollen kiinnityskohtien vaihtelevuus on aiheellista, eikä samalle ihoalueelle saa kiinnittää uutta depotlaastaria ennen kuin vasta 3–4 viikon kuluttua edellisestä.

Terveillä vapaaehtoisilla lämpötyynyn asettaminen suoraan depotlaastarin päälle suurensi veren buprenorfiinipitoisuuksia tilapäisesti 26–55 %. Pitoisuudet palautuivat normaaleiksi 5 tunnin kuluessa lämmönlähteen poistamisesta. Näin ollen on suositeltavaa, että depotlaastarin kohdalle ei aseteta suoraa ulkoista lämmönlähdettä kuten kuumavesipulloa, lämpötyynyä tai sähköhuopaa. Kun Norspanin kiinnityskohdalle asetettiin lämpötyyny heti laastarin poistamisen jälkeen, ihoon jääneen lääkkeen imeytyminen ei muuttunut.

Jakautuminen

Buprenorfiini sitoutuu plasman proteiineihin noin 96-prosenttisesti.

Laskimoon annetulla buprenorfiinilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että lääkkeen jakautumistilavuus on suuri. Tämä viittaa siihen, että buprenorfiini jakautuu laajalti elimistöön. Tutkimuksessa, jossa terveille vapaaehtoisille annettiin buprenorfiinia laskimoon, vakaan tilan jakautumistilavuus oli 430 l. Tämä viittaa siihen, että vaikuttavan aineen jakautumistilavuus on suuri ja se on hyvin lipofiilinen.

Laskimoon annettu buprenorfiini ja sen metaboliitit erittyvät sappeen ja jakautuvat muutamassa minuutissa likvoriin. Likvorin buprenorfiinipitoisuudet ovat nähtävästi noin 15–25 % lääkkeen pitoisuuksista plasmassa samalla hetkellä.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Norspan-laastarista vapautuvan buprenorfiinin metaboloituminen ihossa on hyvin vähäistä. Ihon läpi annettu buprenorfiini eliminoituu maksametabolian kautta ja erittyy sitten sappeen. Vesiliukoiset metaboliitit eliminoituvat munuaisteitse. CYP3A4- ja UGT1A1/1A3-entsyymien kautta tapahtuva maksametabolia johtaa kahden ensisijaisen metaboliitin, norbuprenorfiinin ja buprenorfiini-3-O-glukuronidin muodostukseen tässä järjestyksessä. Norbuprenorfiini glukuronidoiduu ennen eliminoitumistaan. Buprenorfiini eliminoituu myös ulosteen kautta. Leikkauspotilailla tehdyssä tutkimuksessa buprenorfiinin kokonaiseliminaation todettiin olevan noin 55 l/t.

Norbuprenorfiini on buprenorfiinin ainoa tunnettu aktiivinen metaboliitti.

Buprenorfiinin vaikutus muiden lääkeaineiden farmakokinetiikkaan

Ihmisen maksan mikrosomeilla ja maksasoluilla tehtyjen *in vitro* -tutkimusten perusteella buprenorfiini ei estä CYP1A2-, CYP2A6- eikä CYP3A4-välitteistä metaboliaa, kun sitä käytetään Norspan 20 mikrog/t depotlaastarin käytön yhteydessä saavutettavina pitoisuuksina. Lääkkeen vaikutusta CYP2C8-, CYP2C9- ja CYP2C19-välitteiseen metaboliaan ei ole tutkittu.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

Buprenorfiinia saaneilla rotilla ei havaittu hedelmällisyyteen eikä tavallisiin lisääntymistoimintoihin kohdistuvia vaikutuksia. Buprenorfiinia saaneilla rotilla ja kaneilla tehdyissä alkio-sikiökehitystoksisuustutkimuksissa ei havaittu alkio-sikiötoksisia vaikutuksia. Pre- ja postnataalista kehitystoksisuutta koskevassa tutkimuksessa buprenorfiinia saaneilla rotilla havaittiin poikaskuolleisuutta ja poikasten painon pienenemistä ja samanaikaisesti emon ruoankulutuksen vähenemistä ja kliinisiä oireita.

Genotoksisuus

Tavanomaisten genotoksisuustestien tulokset viittaavat siihen, että buprenorfiini ei ole genotoksinen.

Karsinogeenisuus

Pitkäaikaistutkimuksissa rotilla ja hiirillä ei saatu näyttöä karsinogeenisestä potentiaalista, jolla olisi merkitystä ihmiselle.

Systeeminen toksisuus ja dermaalinen toksisuus

Kerta-annostutkimuksissa ja toistuvaisannostutkimuksissa rotilla, kaneilla, marsuilla, koirilla ja kääpiösiioilla Norspan aiheutti vain vähän, jos lainkaan systeemisiä haittatapahtumia. Kaikilla tutkituilla eläinlajeilla havaittiin sen sijaan ihoärsytystä.

Saatavilla olevat toksikologiset tiedot eivät viitanneet siihen, että depotlaastarien apuaineilla olisi herkistävää potentiaalia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Liimamatriksi (sisältää buprenorfiinia):

[(Z)-oktadek-9-en-1-yyli] (oleyylioleaatti)

povidoni K90

4-oksopentaanihappo (levuliinihappo)

akryylihappo-butyyliakrylaatti-(2-etyyliheksyyli)akrylaatti-vinyylisetaattikopolymeeri (5:15:75:5), ristisidoksin (DuroTak 387-2054).

Liimamatriksi (ei sisällä buprenorfiinia):

akryylihappo-butyyliakrylaatti-(2-etyyliheksyyli)akrylaatti-vinyylisetaattikopolymeeri (5:15:75:5), jossa ei ristisidoksia (DuroTak 387-2051).

Eri liimamatrikseja erottava kalvo:
poly(eteenitereftalaatti) – kalvo.

Taustakalvo:
poly(eteenitereftalaatti) – kuitukangas.

Suojakalvo (buprenorfiinia sisältävän liimamatriksin peittona laastarin etuosassa) (poistetaan ennen laastarin kiinnittämistä):
poly(eteenitereftalaatti) – silikonoitu kalvo, jonka toisella puolella alumiinipinnoite.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Sinetöity lapsiturvallinen pussi, jossa lämpösinetöitävää laminaattia olevat, täsmälleen samanlaiset etu- ja takakalvot. Pussi koostuu (ulkoa sisäänpäin) seuraavista aineista: paperi, PET, polyetyleenipohjainen kopolymeeri, alumiini ja akryylihapon ja etyleenin kopolymeeri.

Pakkaus koot: 1, 2, 3, 4, 5, 8, 10, 12 depotlaastaria.

Kaikkia pakkaus kokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Älä käytä laastaria, jos sinetti on rikkoutunut.

Käytettyjen laastarien hävittäminen:

Laastaria vaihdettaessa käytetty laastari poistetaan, taitetaan kaksinkerroin liimapinta sisäänpäin ja hävitetään turvallisesti ja niin, että se ei jää lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Mundipharma Oy
Rajatorpantie 41B
01640 Vantaa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

5 mikrog/t: 24050
10 mikrog/t: 24051
20 mikrog/t: 24052

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.6.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25.4.2023

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Norspan 5 mikrog/t, 10 mikrogram/t och 20 mikrogram/t depotplåster

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Norspan 5 mikrog/t

Varje depotplåster innehåller: 5 mg buprenorfin i ett 6,25 cm² plåster som frisätter nominellt 5 mikrog buprenorfin per timme under 7 dagar.

Norspan 10 mikrog/t

Varje depotplåster innehåller: 10 mg buprenorfin i ett 12,5 cm² plåster som frisätter nominellt 10 mikrog buprenorfin per timme under 7 dagar.

Norspan 20 mikrog/t

Varje depotplåster innehåller: 20 mg buprenorfin i ett 25 cm² plåster som frisätter nominellt 20 mikrog buprenorfin per timme under 7 dagar.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Depotplåster.

Beigefärgade plåster med rundade hörn.

Kvadratisk plåster märkt med: Norspan 5 µg/h

Rektangulärt plåster märkt med: Norspan 10 µg/h

Kvadratisk plåster märkt med: Norspan 20 µg/h

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av icke-maligna smärtor av måttlig intensitet när en opioid krävs för att uppnå tillräcklig smärtlindring.

Norspan är inte lämpligt för behandling av akuta smärttillstånd.

Norspan är avsett för vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Norspan ska administreras var 7:e dag.

Patienter från 18 år och uppåt

Den lägsta Norspandoson (Norspan depotplåster 5 mikrog/t) ska användas som initial dos. Hänsyn bör tas till patientens tidigare användning av opioider (se avsnitt 4.5), samt patientens aktuella allmäntillstånd och medicinska status.

Titring

Under inledande behandling med Norspan, kan kortverkande kompletterande smärtstillande läkemedel behövas (se avsnitt 4.5) tills smärtstillande effekt av Norspan har uppnåtts.

Under titreringsprocessen kan dosen justeras var tredje dag (72 timmar). Därefter bör doseringsintervallet på 7 dagar bibehållas. Efterföljande dosökningar kan därefter titreras utifrån behov av kompletterande smärtlindring och patientens respons på depotplåstrets analgetiska effekt.

För att öka dosen ska det aktuella depotplåstret bytas ut mot ett större depotplåster, eller också kan en kombination av plåster användas på olika ställen för att uppnå den önskade dosen. Det rekommenderas att inte mer än två plåster appliceras samtidigt, med en maximal Norspandos på 40 mikrogram/timme. Ett nytt plåster bör inte användas på samma hudparti under de följande 3–4 veckorna (se avsnitt 5.2). Patienten ska observeras noggrant och regelbundet för att bedöma den optimala dosen och behandlingstiden.

Vid avsaknad av tillräcklig smärtkontroll ska möjlig hyperalgesi, tolerans och progression av underliggande sjukdom beaktas (se avsnitt 4.4). En minskning av Norspandos, utsättning av behandlingen med Norspan eller översyn av behandlingen kan vara indicerad.

Övergång från opioider

Norspan kan användas som alternativ till behandling med andra opioider. Sådana patienter ska starta med den lägsta tillgängliga dosen (Norspan depotplåster 5 mikrog/t) och vid behov fortsätta ta kortverkande kompletterande smärtstillande läkemedel (se avsnitt 4.5) under titringen.

Pediatrik population

Säkerheten och effekten av Norspan till barn under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Äldre

Det är inte nödvändigt att justera Norspan dosen för äldre patienter.

Nedsatt njurfunktion

Ingen särskild dosjustering av Norspan krävs för patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Det finns inget behov av dosjustering av Norspan hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion.

Buprenorfin metaboliseras i levern. Effektens intensitet och duration kan påverkas hos patienter med nedsatt leverfunktion. Därför bör sådana patienter övervakas noggrant under behandling med Norspan.

Patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion kan ackumulera buprenorfin under behandling med Norspan. Man bör då överväga alternativ behandling, och Norspan ska användas med försiktighet, om över huvud taget, på sådana patienter.

Administreringssätt

Administreringsväg

Depotplåster för att bäras i 7 dagar. Plåstret får inte delas eller klippas i bitar.

Applicering av plåstret

För att säkerställa effektiv smärtlindring av buprenorfin och för att minimera risken för hudreaktioner (se avsnitt 4.4) bör följande användaranvisningar följas:

Norspan ska placeras på icke-irriterad, intakt hud på utsidan av överarmen, övre delen av bröstkorgen, övre delen av ryggen eller på sidan av bröstkorgen men inte på hud med stora ärr. Norspan ska placeras på en relativt hårfri eller nästan helt hårfri hudyta. Om en sådan plats inte finns bör huden på platsen klippas med sax, inte rakas.

Om applikationsplatsen måste rengöras ska detta endast göras med rent vatten. Tvål, alkohol, olja, lotioner och slipande produkter får ej användas. Huden måste vara torr innan plåstret appliceras. Norspan ska appliceras omedelbart efter uttagning från den förslutna påsen. När skyddslagret tagits bort ska plåstret tryckas bestämt på plats med handflatan i cirka 30 sekunder. Se till att kontakten är fullständig, särskilt runt kanterna. Om plåstrets kanter börjar släppa kan de tejpas fast med lämplig hudtejp, för att säkerställa en 7 dagars behandling.

Plåstret ska sitta på kontinuerligt i 7 dagar.

Att bada, duscha eller simma ska inte påverka plåstret. Om plåstret lossnar ska ett nytt sättas på och bäras i 7 dagar.

Behandlingstid

Norspan bör under inga omständigheter administreras längre än vad som är absolut nödvändigt. Om långvarig smärtbehandling med Norspan är nödvändig mot bakgrund av sjukdomens art och svårighetsgrad bör noggrann och regelbunden övervakning ske (om det behövs med avbrott i behandlingen) för att fastställa om ytterligare behandling krävs och i så fall i vilken omfattning.

Avslutning av behandlingen

Den smärtstillande effekten varar en tid efter att plåstret har tagits bort, medan koncentrationen av buprenorfin i serum gradvis minskar. Detta bör man ta hänsyn till om man planerar att behandlingen med Norspan ska följas av behandling med någon annan opioid. Som en huvudregel bör inte efterföljande opioid ges inom 24 timmar efter att plåstret tagits bort. För närvarande finns det endast begränsad information tillgänglig om startdosen för andra opioider som administreras efter att behandlingen med plåstret har avslutats (se avsnitt 4.5).

Patienter med feber eller som utsätts för extern värme

Patienter som bär plåstret bör uppmanas att undvika att exponera applikationsområdet för externa värmekällor, exempelvis värmedynor, elektriska värmefiltar, varmvattenflaskor, värmelampor, bastu, heta bad, uppvärmda vattensängar och dylikt, eftersom detta kan leda till att absorptionen av buprenorfin ökar. Vid behandling av patienter med feber bör man vara medveten om att feber också kan öka absorptionen, vilket kan leda till ökade plasmakoncentrationer av buprenorfin och därmed ökad risk för biverkningar.

4.3 Kontraindikationer

Norspan är kontraindicerat

- hos patienter med känd överkänslighet mot den aktiva substansen buprenorfin eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- hos opioidberoende patienter och för behandling av narkotikaabstinens
- vid tillstånd med potentiell eller pågående kraftigt försämrad funktion hos andningscentrum och andningsfunktion
- hos patienter som behandlas eller har behandlats med MAO-hämmare under de senaste två veckorna (se avsnitt 4.5)
- hos patienter som lider av myasthenia gravis
- hos patienter som lider av delirium tremens.

4.4 Varningar och försiktighet

Norspan bör användas med särskild försiktighet hos patienter med:

- andningsdepression
- samtidig användning av CNS-hämmande läkemedel (se nedan och avsnitt 4.5)

- serotonerga läkemedel (se nedan och avsnitt 4.5)
- psykologiskt beroende [missbruk], missbruksprofil och substans- och/eller alkoholmissbruk i anamnesen (se nedan)
- sömnapné
- akut alkoholförgiftning
- skallskada, intrakraniella lesioner eller ökat intrakraniellt tryck, chock, nedsatt medvetandegrad av okänd orsak
- kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2)
- förstoppning.

Andningsdepression

Signifikant andningsdepression har associerats med buprenorfin, särskilt vid intravenös administrering. Ett antal dödsfall på grund av överdos har inträffat när missbrukare använt buprenorfin intravenöst, oftast tillsammans med benzodiazepiner. Ytterligare dödsfall på grund av överdos har rapporterats då etanol och benzodiazepiner har använts i kombination med buprenorfin (se avsnitt 4.9). Försiktighet bör iaktas vid ordination av Norspan till patienter som man vet eller misstänker har problem med missbruk av läkemedel eller alkohol, eller har allvarlig psykisk sjukdom.

Samtidig användning av opioider såsom buprenorfin och sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel kan leda till sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker ska samtidig förskrivning av dessa sedativa läkemedel begränsas till patienter för vilka andra behandlingsalternativ inte är möjliga. Om det beslutas att förskriva buprenorfin samtidigt med sedativa läkemedel ska den lägsta effektiva dosen användas och behandlingstiden ska vara så kort som möjligt.

Patienterna ska övervakas noggrant för tecken och symtom på andningsdepression och sedering. I detta avseende är det starkt rekommenderat att informera patienterna och deras vårdgivare om att vara uppmärksamma på dessa symtom (se avsnitt 4.5).

Serotonergt syndrom

Samtidig administrering av Norspan och andra serotonerga läkemedel såsom MAO-hämmare, selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) eller tricykliska antidepressiva läkemedel kan leda till serotonergt syndrom, ett potentiellt livshotande tillstånd (se avsnitt 4.5).

Om samtidig behandling med andra serotonerga läkemedel är kliniskt motiverad, rekommenderas noggrann observation av patienten, särskilt vid behandlingsstart och vid dosökningar.

Symtom på serotonergt syndrom kan vara förändrad psykisk status, autonom instabilitet, neuromuskulära avvikelser och/eller gastrointestinala symtom.

Om serotonergt syndrom misstänks ska dosminskning eller utsättning av behandlingen övervägas, beroende på symtomens svårighetsgrad.

Buprenorfin är en μ -opioidagonist, verkar som fullständig agonist med avseende på analgesi och som partiell agonist med avseende på dess andningsdepressiva egenskaper (se avsnitt 5.1).

Effekter och tolerans vid långvarig behandling

Hos alla patienter kan tolerans mot den analgetiska effekten, hyperalgesi, fysiskt beroende och psykologiskt beroende utvecklas vid upprepad administrering av opioider, medan ofullständig tolerans utvecklas för vissa biverkningar såsom opioidinducerad förstoppning. Det har rapporterats att patienter inte längre upplever en meningsfull förbättring av smärtintensiteten vid långvarig, kontinuerlig opioidbehandling, särskilt hos patienter med kroniska smärtor som inte beror på cancer. Det rekommenderas att regelbundet utvärdera lämpligheten med fortsatt behandling med Norspan, vid tidpunkten för förnyad förskrivning till patienter. När det beslutats att fortsätta behandling inte är till någon nytta bör dosen gradvis titreras ned för att undvika utsättningssymtom.

Opioidberoende (missbruk och beroende)

Upprepad användning av Norspan kan leda till opioidberoende. Missbruk eller avsiktlig felanvändning av Norspan kan resultera i överdos och/eller dödsfall. Risken för att utveckla opioidberoende är förhöjd hos patienter med en personlig anamnes eller en familjeanamnes (föräldrar eller syskon) på

drogberoende (inklusive alkoholberoende), hos patienter som använder tobak eller hos patienter med andra psykiska sjukdomar i anamnesen (t.ex. egentlig depression, ångest och personlighetsstörning). Patienter som behandlas med opioidläkemedel ska övervakas avseende tecken på opioidberoende såsom drogsökande beteende (t.ex. för tidiga önskemål om påfyllning) särskilt hos patienter med förhöjd risk. Detta innefattar en genomgång av opioider och psykoaktiva läkemedel (såsom bensodiazepiner) som används samtidigt. Hos patienter med tecken och symtom på opioidberoende ska konsultation med en beroendespecialist övervägas. Om opioidbehandling ska sättas ut, se avsnitt 4.4 Effekter och tolerans vid långvarig behandling.

Abstinenssyndrom

Abstinenssyndrom kan inträffa vid abrupt utsättning av behandlingen. Om utsättningsymtom (abstinenssyndrom) inträffar är de i allmänhet lindriga, börjar efter två dagar och kan pågå i upp till två veckor. Abstinenssymtomen innefattar agitation, ångest, nervositet, sömnlöshet, hyperkinesi, tremor och gastrointestinala störningar. När en patient inte längre behöver behandling med buprenorfin kan det vara lämpligt att trappa ned dosen gradvis för att förebygga abstinenssymtom. Administrering av buprenorfin till personer som är fysiskt beroende av fullständiga μ -opioidagonister kan utlösa abstinenssyndrom, beroende på nivån av fysiskt beroende och tidpunkt och dos av buprenorfin.

Sömnrelaterade andningsproblem

Opioider kan orsaka sömnrelaterade andningsproblem inklusive central sömnapné (CSA) och sömnrelaterad hypoxemi. Opioider ökar risken för CSA på ett dos-relaterat sätt. Överväg minskning av den totala opioiddosen hos patienter med CSA.

Hudreaktioner vid applikationsstället

För att minimera risken för att hudreaktioner inträffar vid applikationsstället är det viktigt att följa doseringsinstruktionerna (se avsnitt 4.2).

Hudreaktioner vid applikationsstället orsakade av Norspan visar sig ofta som en lindrig till måttlig hudinflammation (kontaktdermatit) och det typiska utseendet kan inkludera erytem, ödem, pruritus, utslag, små blåsor (vesiklar) och en smärtfull/brännande känsla vid applikationsstället. Orsaken är vanligtvis hudirritation (irritativ kontaktdermatit) och dessa reaktioner går tillbaka spontant efter avlägsnande av Norspan.

Patienterna och deras vårdgivare bör instrueras om att vara uppmärksamma på sådana reaktioner vid applikationsstället. Om allergisk kontaktdermatit misstänks ska relevanta diagnostiska procedurer utföras för att avgöra om sensibilisering har inträffat och den faktiska orsaken (buprenorfin och/eller andra innehållsämnen i plåstret).

Eftersom CYP3A4-hämmare kan öka koncentrationen av buprenorfin (se avsnitt 4.5), bör patienter som redan behandlas med CYP3A4-hämmare få sin dos av Norspan försiktigt titrerad eftersom en reducerad dos kan vara tillräcklig för dessa patienter.

Norspan rekommenderas ej för smärtlindring omedelbart postoperativt eller i andra situationer som kännetecknas av ett smalt terapeutiskt fönster eller snabbt varierande behov av smärtlindring.

Buprenorfin kan sänka kramptröskeln hos patienter med anamnes på krampanfall.

Svår febersjukdom kan öka hastigheten på absorptionen av buprenorfin från Norspan depotplåster.

Hos människor har endast begränsade euforiska effekter observerats med buprenorfin. Detta kan leda till ett visst missbruk av produkten.

Endokrina systemet

Opioider kan påverka hypotalamus-hypofys-binjure- eller gonadaxlarna. Några förändringar som kan ses inkluderar en ökning av serumprolaktin och minskningar av plasmakortisol och testosteron. Kliniska symtom kan uppkomma av dessa hormonella förändringar.

Norspan ska inte användas vid högre doser än de rekommenderade.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekter av andra aktiva substanser på farmakokinetiken för buprenorfin

Buprenorfin metaboliseras främst genom glukuronidering och i mindre utsträckning (omkring 30 %) via CYP3A4. Samtidig behandling med CYP3A4-hämmare kan leda till förhöjda plasmakoncentrationer med en förstärkt buprenorfinverkan.

Studier med CYP3A4-hämmaren ketokonazol gav inga kliniskt relevanta ökning av högsta plasmakoncentration (C_{max}) eller total (AUC) buprenorfinexponering efter användning av Norspan med ketokonazol jämfört med Norspan ensamt.

Interaktionen mellan buprenorfin och CYP3A4-enzyminducerare har inte studerats. Samtidig administrering av Norspan och enzyminducerare (t.ex. fenobarbital, karbamazepin, fenytoin och rifampicin) kan leda till ökat clearance, vilket skulle kunna leda till en minskad effekt.

Minskning av blodflödet i levern, vilket kan orsakas av vissa bedövningsmedel (t.ex. halotan) och andra läkemedel, kan leda till minskad hepatisk utsöndring av buprenorfin.

Farmakodynamiska interaktioner

Norspan får inte användas samtidigt med MAO-hämmare eller av patienter som fått MAO-hämmare under de senaste två veckorna (se avsnitt 4.3).

Norspan ska användas med försiktighet när det ges tillsammans med:

Serotonerga läkemedel såsom MAO-hämmare, selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) eller tricykliska antidepressiva läkemedel, eftersom risken för serotonergt syndrom, ett potentiellt livshotande tillstånd, ökar (se avsnitt 4.4).

Andra centralnervöst hämmande substanser: andra opioidderivat (analgetika och hostdämpande medel innehållande t.ex. morfin, dextropropoxifen, kodein, dextrometorfan eller noskapin). Vissa antidepressiva, sederande H1-receptorantagonister, alkohol, anxiolytika, neuroleptika, klonidin och relaterade substanser. Dessa kombinationer ökar den centralnervösa hämningen.

Sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och död på grund av den additiva CNS-depressiva effekten, när de ges i kombination med opioider. Dosering och duration av samtidig användning ska begränsas (se avsnitt 4.4). Sådana läkemedel inkluderar sedativa eller hypnotika, narkosmedel, andra opioidanalgetika, fentiaziner, centralt verkande antiemetika, bensodiazepiner och alkohol.

Vid typiska analgetiska doser fungerar buprenorfin som en ren μ -receptoragonist. I kliniska studier av Norspan, där patienter som fick rena μ -agonistopioider (upp till 90 mg morfin oralt eller morfinekvalenter oralt per dag) överfördes till Norspan, förekom inga rapporter om abstinenssyndrom eller opioidabstinens under övergången från den ursprungliga opioiden till Norspan (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Uppgifter saknas från behandling av gravida kvinnor med Norspan. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människor är okänd.

Buprenorfin passerar placentan och buprenorfin och den aktiva metaboliten norbuprenorfin kan detekteras i serum, urin och mekonium hos nyfödda efter exponering i livmodern. Mot slutet av graviditeten kan höga doser av buprenorfin, även efter en kort behandlingsperiod, orsaka andningsdepression hos nyfödda. Långvarig användning av buprenorfin under graviditeten kan orsaka neonatalt abstinenssyndrom. Därför bör Norspan inte användas under graviditet eller av kvinnor i fertil ålder som ej använder adekvat preventivmedel såvida inte den potentiella nyttan motiverar den potentiella risken för fostret.

Amning

Buprenorfin utsöndras i bröstmjolk. Studier av råttor har visat att buprenorfin kan hämma mjölkutsöndringen. Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska djurdata har visat utsöndring av buprenorfin i bröstmjolk (se avsnitt 5.3). En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Norspan ska användas med försiktighet under amning.

Fertilitet

Inga humandata om effekten av buprenorfin på fertilitet finns tillgängliga. I en fertilitet och tidig embryonal utvecklingsstudie sågs inga effekter på reproduktionsparametrar observerades hos han- eller honråttor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Norspan har en stor inverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Även då det används enligt anvisningarna kan Norspan påverka patientens reaktioner i en sådan utsträckning att trafiksäkerheten och förmågan att handha maskiner kan försämrats. Detta gäller särskilt i början av behandlingen och i samband med andra centralt verkande medel, såsom alkohol, lugnande medel, sedativa och hypnotika. Läkaren bör ge en individuell rekommendation. En allmän restriktion är inte nödvändig i de fall då en stabil dos används.

Patienter som påverkas och upplever biverkningar (t.ex. yrsel, dåsighet, dimsyn) under behandlingens insättande eller titrering till en högre dos bör inte framföra fordon eller använda maskiner. Detta gäller också i åtminstone 24 timmar efter plåstret har tagits bort.

4.8 Biverkningar

Allvarliga negativa effekter som kan associeras med behandling med Norspan i klinisk användning påminner om de reaktioner som observerats för andra opioidanalgetika, bland annat nedsatt respiration (särskilt vid samtidigt användning av andra CNS-hämmande medel) och hypotoni (se avsnitt 4.4).

Följande biverkningar har uppträtt:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

<u>System- organklass</u> <u>MedDRA</u>	<u>Mycket vanliga</u> ($\geq 1/10$)	<u>Vanliga</u> ($\geq 1/100$, < 1/10)	<u>Mindre vanliga</u> ($\geq 1/1\ 000$, < 1/100)	<u>Sällsynta</u> ($\geq 1/10\ 000$, < 1/1000)	<u>Mycket sällsynta</u> ($< 1/10\ 000$)	<u>Ingen känd frekvens</u> (kan inte beräknas från tillgängliga data)
<u>Immun- systemet</u>			Överkänslighet	Anafylaktiska reaktioner		Anafylaktoida reaktioner
<u>Metabolism och nutrition</u>		Anorexi		Dehydrering		

<u>System- organklass</u> <u>MedDRA</u>	<u>Mycket vanliga</u> (≥ 1/10)	<u>Vanliga</u> (≥ 1/100, < 1/10)	<u>Mindre vanliga</u> (≥ 1/1 000, < 1/100)	<u>Sällsynta</u> (≥ 1/10 000, < 1/1000)	<u>Mycket sällsynta</u> (< 1/10 000)	<u>Ingen känd frekvens</u> (kan inte beräknas från tillgängliga data)
<u>Psykiska störningar</u>		Förvirring Depression Sömlöshet Nervositet Ångest	Affektlabilitet Sömnstörningar Rastlöshet Agitation Euforiskt stämningsläge Minskad libido Mardrömmar Hallucinationer Aggression	Psykotisk störning	Läkemedels- beroende (se avsnitt 4.4) Humör- svängningar	De- personalisering
<u>Centrala och perifera nervsystemet</u>	Huvudvärk Yrsel Sömnighet	Tremor	Sedering Smak- förvrängning Dysartri Hypoestesi Minnes- nedsättning Migrän Synkope Onormal koordination Nedsatt koncentrations- förmåga Parestesi	Balans- rubbnings Talstörningar	Ofrivilliga muskelsamman- dragningar	Kramper Sömnapné- syndrom Hyperalgesi
<u>Ögon</u>			Ögontorrhet Dimsyn	Synrubbing Ögonlocks- ödem Mios		
<u>Öron och balansorgan</u>			Tinnitus Vertigo		Öronsmärta	
<u>Hjärtat</u>			Palpitationer Takykardi	Angina pectoris		
<u>Blodkärl</u>			Hypotoni Cirkulations- kollaps Hypertoni Rodning	Vasodilatation Ortostatisk hypotoni		
<u>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</u>		Andnöd	Hosta Pipande andning Hicka	Andnings- depression Andningsvikt Förrädd astma Hyper- ventilering Rinit		
<u>Magtarm- kanalen</u>	Förstoppning Illamående Kräkningar	Buksmärta Diarré Dyspepsi Muntorrhet	Flatulens	Dysfagi Ileus		Divertikulit
<u>Lever och gallvägar</u>						Gallkolik
<u>Hud och subkutan vävnad</u>	Klåda Erytem	Utslag Svettningar Exantem	Torr hud Urtikaria	Ansiktsödem	Pustler Blåsor	Kontaktdermatit Missfärgning av applikations- stället
<u>Muskulo- skeletala systemet och bindväv</u>		Muskelsvaghet	Myalgi Muskelpasmer			
<u>Njurar och urinvägar</u>			Urininkontinens Urinretention			

<u>System- organklass</u> <u>MedDRA</u>	<u>Mycket vanliga</u> (≥ 1/10)	<u>Vanliga</u> (≥ 1/100, < 1/10)	<u>Mindre vanliga</u> (≥ 1/1 000, < 1/100)	<u>Sällsynta</u> (≥ 1/10 000, < 1/1000)	<u>Mycket sällsynta</u> (< 1/10 000)	<u>Ingen känd frekvens</u> (kan inte beräknas från tillgängliga data)
			Fördröjd urinering			
<u>Reproduk- tionsorgan och bröstkörtel</u>				Erektill dysfunktion Sexuell dysfunktion		
<u>Allmänna symtom och/eller symtom vid administre- ringsstället</u>	Reaktioner på applikations- platsen ^{1*}	Trötthet Asteni Perifert ödem	Uttröttning Pyrex Stelhet Ödem Abstinens- symtom Bröstsmärta	Influensa- liknande sjukdom		Neonatalt abstinens- syndrom Läkemedels- tolerans
<u>Under- sökningar</u>			Ökning av alaninamino- transferas Viktminskning			
<u>Skador och förgiftningar och behandlings- komplikationer</u>			Olycksskador Fall			

¹ Inkluderar vanliga tecken och symtom på kontaktdermatit (irritativ eller allergisk): erytem, ödem, pruritus, utslag, vesiklar, smärtsam/brännande känsla vid applikationsstället.

*I vissa fall kan fördröjda lokala allergiska reaktioner (allergisk kontaktdermatit) uppträda med tydliga tecken på inflammation. Mekaniska skador vid borttagande av plåster (t.ex. rivsår) är också möjliga hos patienter med ömtålig hud. Kronisk inflammation kan leda till långvariga följsjukdomar såsom postinflammatorisk hyper- och hypopigmentering såväl som torra och tjocka fjällande hudlesioner som kan likna ärr. I sådana fall ska behandlingen med Norspan avbrytas (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Buprenorfin uppvisar en låg risk för fysiskt beroende. Efter avslutad behandling med Norspan är det mindre sannolikt att abstinenssymtom uppträder. Detta kan bero på den mycket långsamma dissociationen av buprenorfin från opioidreceptorerna och den gradvisa minskningen av plasmakoncentrationerna av buprenorfin (normalt över en period på 30 timmar efter att det sista plåstret har tagits bort). Efter långvarig användning av Norspan kan abstinenssymtom som liknar dem som uppträder vid opioidabstinens dock inte uteslutas helt. Abstinenssymtomen innefattar agitation, ångest, nervositet, sömnlöshet, hyperkinesi, tremor och gastrointestinala störningar.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

Symtom liknande dem för andra centralt verkande analgetika kan förväntas. Dessa kan omfatta andningsdepression, inklusive apné, sedering, dåsigheit, illamående, kräkningar, kardiovaskulär kollaps och uttalad mios.

Behandling

Ta bort eventuella plåster från patientens hud. Upprätta och upprätthåll öppna luftvägar, understöd eller kontrollera respirationen vid behov och upprätthåll adekvat kroppstemperatur och vätskebalans. Syre, intravenösa vätskor, vasopressorer och andra stödjande åtgärder bör användas vid behov.

En specifik opioidantagonist, såsom naloxon, kan upphäva effekterna av buprenorfin. Dock kan naloxon vara mindre effektivt för att motverka effekten av buprenorfin än andra μ -opioid-agonister. Börja med de vanliga doserna vid behandling med kontinuerlig intravenös naloxon men höga doser kan vara nödvändigt.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Analgetika, opioider, ATC-kod: N02AE01

Buprenorfin är en μ -opioidagonist som verkar som fullständig agonist med avseende på analgesi och som partiell agonist med avseende på dess andningsdepressiva egenskaper. Den har också antagonistisk aktivitet på kappa-opioidreceptorn.

Andra farmakologiska effekter

In vitro- och djurstudier tyder på olika effekter av naturliga opioider, såsom morfin, på komponenter av immunsystemet; den kliniska betydelsen av dessa fynd är okänd. Huruvida buprenorfin, en semisyntetisk opioid, har immunologiska effekter liknande morfin är okänt.

Liksom andra opioidanalgetika har buprenorfin en potentiell risk för andningsdepression. Evidens tyder dock på att buprenorfin är en partiell agonist med avseende på dess andningsdepressiva aktivitet och en takeffekt har rapporterats efter intervenösa doser på mer än 2 mikrog/kg. Andningsdepression verkar vara sällsynt förekommande vid terapeutiska doser av transdermal beredning (upp till 40 mikrog/timme).

Effekten har visats i sju pivotala fas 3-studier som pågick i upp till 12 veckor med patienter med icke-malign smärta av olika etiologi. Patienter med måttlig och svår artros och ryggsmärtor ingick i studierna. Norspan visade en kliniskt signifikant minskning av smärtan (cirka 3 poäng på BS-11-skalan) och signifikant bättre smärtkontroll jämfört med placebo.

En långtids öppen uppföljningsstudie (n = 384) har också genomförts med patienter med icke-malign smärta. Med kontinuerlig dosering kunde smärtan kontrolleras i 6 månader hos 63 % av patienterna, i 12 månader hos 39 % av patienterna, i 18 månader hos 13 % av patienterna och i 21 månader hos 6 %. Cirka 17 % stabiliserades med en dos på 5 mg, 35 % med en dos på 10 mg och 48 % med en dos på 20 mg.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Det föreligger bevis för enterohepatisk recirkulation.

Studier på icke-dräktiga och dräktiga råttor har visat att buprenorfin passerar över blod-hjärnbarriären och placentabarriären. Koncentrationerna i hjärnan (som endast innehöll oförändrat buprenorfin) efter parenteral administrering var 2–3 gånger högre än efter oral administrering. Efter intramuskulär eller oral administrering ackumuleras till synes buprenorfin i magtarmkanalens lumen hos fostret –

förmodligen på grund av gallvägsutsöndring, eftersom den enterohepatiska cirkulationen inte är fullt utvecklad.

Varje Norspan hudplåster ger en stabil tillförsel av buprenorfin i upp till sju dagar. Steady state uppnås under den första applikationen. Efter borttagande av Norspan minskar buprenorfinkoncentrationen initialt med cirka 50 % på 12 timmar. Därefter har den genomsnittliga halveringstiden rapporteras vara mellan 30 och 45 timmar.

Absorption

Efter applikation av Norspan diffunderar buprenorfin från depotplåstret genom huden. I kliniska farmakologiska studier uppgick mediantiden för att Norspan 10 mikrog/t skulle tillföra detekterbara buprenorfinkoncentrationer (25 pikogram/ml) till cirka 17 timmar. Analys av residualbuprenorfin i plåstren efter 7 dagars användning visar att 15 % av det ursprungliga innehållet har tillförts. En studie av biotillgängligheten, jämfört med intravenös administrering, bekräftar att denna mängd har absorberats systemiskt. Buprenorfinkoncentrationerna förblir relativt konstanta under den 7 dagar långa användning av plåstren.

Applikationsplats

En studie av friska försökspersoner visade att den farmakokinetiska profilen för buprenorfin som tillfördes via Norspan är likartad vid applicering på utsidan av överarmen, övre delen av bröstkorgen, övre delen av ryggen eller på sidan av bröstkorgen (mellersta axillarlinjen, 5:e interkostala mellanrummet). Absorptionen varierar till viss del beroende på applikationsområdet och exponeringen är som mest omkring 26 % högre då plåstret appliceras på den övre delen av ryggen jämfört med på sidan av bröstkorgen.

I en studie av friska försökspersoner som fick Norspan upprepade gånger på samma plats observerades en nästan fördubblad exponering med en 14 dagar lång viloperiod. Av detta skäl rekommenderas en rotation av applikationsplatserna, och att ett nytt plåster inte placeras på samma ställe på huden på 3-4 veckor.

I en studie av friska försökspersoner orsakade applicering av värmedyna direkt på Norspan depotplåster en övergående ökning av blodkoncentrationen av buprenorfin på 26–55 %. Koncentrationerna återgick till det normala inom 5 timmar efter det att värmekällan hade avlägsnats. Av detta skäl rekommenderas ej att direkta värmekällor, såsom varmvattenflaskor, värmedynor eller elektriska filtar, appliceras direkt på plåstret. En värmedyna som placerades på Norspan-platsen omedelbart efter borttagning av plåstret ändrade inte absorptionen från depån i huden.

Distribution

Buprenorfin är till omkring 96 % bundet till plasmaproteiner.

Studier av intravenöst buprenorfin har uppvisat en stor distributionsvolym, vilket tyder på omfattande distribution av buprenorfin. I en studie av intravenöst buprenorfin hos friska försökspersoner var distributionsvolymen vid steady state 430 l, vilket återspeglar den stora distributionsvolymen och lipofiliteten för den aktiva substansen.

Efter intravenös administrering utsöndras buprenorfin och dess metaboliter i gallan, och distribueras inom flera minuter till cerebrospinalvätskan. Buprenorfinkoncentrationerna i cerebrospinalvätskan tycks vara cirka 15–25 % av de samtidiga plasmakoncentrationerna.

Metabolism och eliminering

Buprenorfinmetabolismen i huden efter applikation av Norspan är försumbar. Efter transdermal applicering elimineras buprenorfin via hepatiske metabolism med efterföljande biliär och renal eliminering av lösliga metaboliter. Den hepatiske metabolismen, via CYP3A4- och UGT1A1/1A3-enzymerna, leder till två huvudmetaboliter, norbuprenorfin respektive buprenorfin 3-O-glukuronid. Norbuprenorfin glukuronideras före eliminering. Buprenorfin elimineras även via faeces. I en studie på postoperativa patienter visade sig den totala elimineringen av buprenorfin vara cirka 55 l/h.

Norbuprenorfin är den enda kända aktiva metaboliten av buprenorfin.

Effekter av buprenorfin på farmakokinetiken för andra aktiva substanser

Baserat på *in vitro*-studier i humana mikrosomer och hepatocyter, har buprenorfin inte någon potential för att hämma metabolism som katalyseras av CYP450-enzymerna CYP1A2, CYP2A6 och CYP3A4 vid de koncentrationer som uppnås vid användning av Norspan 20 mikrog/t depotplåster. Effekten på metabolism som katalyseras av CYP2C8, CYP2C9 och CYP2C19 har inte studerats.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Reproduktions- och utvecklingstoxicitet

Ingen effekt på fertilitet eller generell reproduktionsförmåga kunde observeras hos råttor behandlade med buprenorfin. I embryofetala utvecklingstoxicitetsstudier hos råttor och kaniner som använde buprenorfin kunde man inte observera någon embryofetal toxicitet. I en utvecklingstoxicitetsstudie på råttor med buprenorfin före och efter födsel påvisades dödlighet och minskad kroppsvikt hos ungarna och samtidigt mindre matkonsumtion och kliniska tecken hos mamman.

Genotoxicitet

En standarduppsättning genotoxicitetstester indikerade att buprenorfin inte är genotoxisk.

Karcinogenicitet

Långtidsstudier på råttor och möss visade ingen karcinogen potential som är relevant för människor.

Systemisk toxicitet och hudtoxicitet

I toxicitetsstudier med en dos och upprepad dosering på råttor, kanin, marsvin, hund och minigris, orsakade Norspan minimala eller inga oönskade systemiska händelser, medan hudirritation observerades hos alla undersökta arter. Tillgängliga toxikologiska uppgifter tyder inte på någon sensibiliserande potential för tillsatserna i depotplåstren.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Häftskikt (innehållande buprenorfin):

[(Z)-oktadek-9-en-1-yl] (oleyleat)

povidon K90

4-oxopentansyra (levulinsyra)

akrylsyra-butylakrylat-(2-etylhexyl) akrylat-vinylacetat sampolymer (5:15:75:5),

tvärbunden (DuroTak 387-2054).

Häftskikt (utan buprenorfin):

akrylsyra-butylakrylat-(2-etylhexyl) akrylat-vinylacetat sampolymer (5:15:75:5), ej tvärbunden

(DuroTak 387-2051).

Separerande film mellan häftskikten med och utan buprenorfin:

poly(etentereftalat) film.

Baksidesskikt:

poly(etentereftalat) väv.

Skyddsskikt på framsidan som täcker den självhäftande ytan innehållande matrisen buprenorfin) (skattas bort innan plåstret appliceras):

poly(etentereftalat)-film, silikoniserad belagd på en sida med aluminium.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Försluten barnsäker skyddspåse, som består av identiska skikt på över- och undersidan av värmeförseglingsbart laminat, bestående av (från utsidan till insidan) papper, PET, polyetylenbaserad sampolymer, aluminium och poly(akrylsyra-co-etylen).

Förpackningar med 1, 2, 3, 4, 5, 8, 10 och 12 depotplåster.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Plåstret får inte användas om förslutningen är bruten.

Kassering efter användning:

Vid byte av plåstret ska det använda plåstret avlägsnas, vikas ihop med häftskiktet inåt och slängas på ett säkert sätt samt utom syn- och räckhåll för barn.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Mundipharma Oy
Råtorpsvägen 41B
01640 Vanda

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

5 mikrog/t: 24050
10 mikrog/t: 24051
20 mikrog/t: 24052

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10.6.2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

25.4.2023