

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Norspan 5 mikrogram/timme depotplåster
Norspan 10 mikrogram/timme depotplåster
Norspan 20 mikrogram/timme depotplåster

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Norspan 5 mikrogram/timme

Varje depotplåster innehåller 5 mg buprenorfin.

6,25 cm² frisätter nominellt 5 mikrogram buprenorfin per timme (under 7 dagar).

Norspan 10 mikrogram/timme

Varje depotplåster innehåller 10 mg buprenorfin.

12,5 cm² frisätter nominellt 10 mikrogram buprenorfin per timme (under 7 dagar).

Norspan 20 mikrogram/timme

Varje depotplåster innehåller 20 mg buprenorfin.

25 cm² frisätter nominellt 20 mikrogram buprenorfin per timme (under 7 dagar).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELFORM

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 Norspandosen (Norspan depotplåster 5 mikrogram/timme) ska användas som initial dos. Hänsyn bör tas till patientens tidigare användning av opioider (se avsnitt 4.4 och 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 Norspan dos 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 Norspandosen, 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 mikrogram/timme) och vid behov fortsätta ta kortverkande smärtstillande läkemedel (se avsnitt 4.5) under titreringen.

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 dosen för äldre patienter.

Nedsatt njurfunktion

Ingen särskild dosjustering 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.

Administreringsätt

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.

Behandlingsmål och utsättning

Innan behandling med Norspan påbörjas ska en behandlingsstrategi inklusive behandlingstid och behandlingsmål, samt en plan för behandlingens avslut, bestämmas tillsammans med patienten i enlighet med riktlinjer för behandling av smärta. Under behandlingen ska det förekomma täta kontakter mellan läkaren och patienten för att utvärdera behovet av fortsatt behandling, överväga utsättning och justera doserna vid behov. När en patient inte längre behöver behandling med Norspan kan det vara lämpligt att gradvis trappa ner dosen för att förhindra utsättningsymtom. Om tillräcklig smärtkontroll inte uppnås ska möjligheten för hyperalgesi, tolerans och progression av underliggande sjukdom beaktas (se avsnitt 4.4).

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).

Behandlingstid

Behandling med Norspan ska inte pågå längre än nödvändigt.

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 fortsatt behandling inte är till någon nytta bör dosen gradvis titreras ned för att undvika utsättningssymtom.

Tolerans och opioidbrukssyndrom (missbruk och beroende)

Tolerans, fysiskt och psykologiskt beroende samt opioidbrukssyndrom ("opioid use disorder", OUD) kan utvecklas vid upprepad administrering av opioider som Norspan. Upprepad användning av Norspan kan leda till opioidbrukssyndrom. En högre dos och längre behandlingstid med opioider kan öka risken för att utveckla opioidbrukssyndrom. Missbruk eller avsiktlig felanvändning av Norspan kan leda till överdosering och/eller dödsfall. Risken för att utveckla opioidbrukssyndrom är förhöjd hos patienter med en personlig anamnes eller 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 personlighetsstörningar).

Innan behandling med Norspan påbörjas, och under behandlingen, ska behandlingsmål och en plan för utsättning bestämmas tillsammans med patienten (se avsnitt 4.2). Före och under behandlingen ska patienten också informeras om riskerna för och tecken på opioidbrukssyndrom. Om dessa tecken uppträder ska patienten rådaskontaktas läkare.

Patienterna ska övervakas för tecken på drogsökande beteende (t.ex. för tidiga önskemål om påfyllning). Detta inkluderar en genomgång av opioider och psykoaktiva läkemedel (som bensodiazepiner) som används samtidigt. Hos patienter med tecken och symtom på opioidbrukssyndrom 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 abstinenssyndrom (utsättningsyndrom) 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 smärtefull/brännande känsla vid applikationsstället. Orsaken är vanligtvis hudirritation (irritativ kontaktdermatit) och dessa reaktioner går tillbaka spontant efter utsättning 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.

Nalmefen och Naltrexon

Nalmefen och naltrexon är indicerade för behandling av alkoholism men är opioidantagonister som minskar effekterna av buprenorfin.

Om det används samtidigt kommer detta att leda till behov av högre doser buprenorfin och därmed en ökad risk för andningsdepression på grund av överdos om samtidig användning av nalmefen eller naltrexon avbryts eller avslutas. På grund av den långa halveringstiden för nalmefen, naltrexon och buprenorfin kan uppkomsten av andningsdepression fördröjas. Nalmefen och naltrexon kan också utlösa en plötslig debut av långvariga och intensiva opioidabstinenssymptom hos individer som är beroende av opioider. Samtidig användning av buprenorfin och nalmefen eller naltrexon bör undvikas.

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.

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.

Samtidig användning av Norspan och gabapentinoider (gabapentin och pregabalin) kan resultera i andningsdepression, hypotoni, djup sedering, koma eller död (se avsnitt 4.4).

Samtidig administrering av buprenorfin och antikolinergika eller läkemedel med antikolinerg aktivitet (t.ex. tricykliska antidepressiva läkemedel, antihistaminer, antipsykotika, muskelavslappande läkemedel, läkemedel mot Parkinson) kan resultera i ökade antikolinerga biverkningar.

Sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och död på grund av den additiva CNS-depressiva effekten, när den 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.

Opioidantagonister som används vid behandling av alkoholberoende: nalmefen eller naltrexon kan blockera och minska de terapeutiska effekterna av buprenorfin och kan även utlösa en plötslig debut av långvariga och intensiva opioidabstinenssymptom hos personer som är beroende av opioider. Samadministration under tiden för behandling med transdermalt buprenorfin bör undvikas (se avsnitt 4.4).

Vid typiska analgetiska doser fungerar Buprenorfin som en ren my-receptoragonist. I kliniska studier av Norspan, där patienter som fick rena my-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 honrättor (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).

System- organklass MedDRA	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$, <1/10)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, <1/100)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, <1/1000)	Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Immun- systemet			Överkänslighe t	Anafylaktiska reaktioner		Anafylaktoida reaktioner

System- organklass MedDRA	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$, <1/10)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, <1/100)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, <1/1000)	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Metabolism och nutrition		Anorexi		Dehydrering		
Psykiska störningar		Förvirring Depression Sömlöshet Nervositet Ångest	Affektlabilitet Sömn- störningar Rastlöshet Agitation Euforiskt stämningssläge Minskad libido Mardrömmar Hallucina- -tioner Aggression stämningssläge , affektlabilitet, ångest, hallucinatione r, mardrömmar	Psykotisk störning	Beroende (se avsnitt 4.4) Humör- svängningar	De- personaliserin g
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk Yrsel Sömnighet	Tremor	Sedering Smak- förvrängning Dysartri Hypoestesi Minnes- nedsättning Migrän Synkope Onormal koordination Nedsatt koncentrations förmåga Parestesi	Balans- rubbnings Talstörningar	Ofrivilliga muskel- samman- dragningar	Kramper Sömnapné- syndrom Hyperalgesi
Ögon			Ögontorrhet Dimsyn	Synrubbing Ögonlocks- ödem Mios		
Öron och balansorgan			Tinnitus Vertigo		Öronsmärta	
Hjärtat			Palpitationer Takykardi	Angina pectoris		
Blodkärl			Hypotoni Cirkulations- kollaps Hypertoni Rodning	Vasodilatation Ortostatisk hypotoni		

System- organklass MedDRA	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$, <1/10)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, <1/100)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, <1/1000)	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Andnings- vägar, bröstorg och mediastinum		Andnöd	Hosta Pipande andning Hicka	Andnings- depression Andningssvikt Förrädd astma Hyper- ventilering Rinit		
Magtarm- kanalen	Förstoppning Illamående Kräkningar	Buksmärtor Diarré Dyspepsi Muntorrhet	Flatulens	Dysfagi Ileus		Divertikulit
Lever och gallvägar						Gallkolik
Hud och subkutan vävnad	Klåda Erytem	Utslag Svettningar Exantem	Torr hud Urtikaria	Ansiktsödem	Pustler Blåsor	Kontakt- dermatit Missfärgning av applikations- ställe
Muskulo- skeletala systemet och bindväv		Muskel svaghet	Myalgi Muskel spasmer			
Njurar och urinvägar			Urin- inkontinens Urinretention Fördröjd urinering			
Reproduk- tionsorgan och bröstkörtel				Erektill dysfunktion Sexuell dysfunktion		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrere- ningsstället	Reaktioner på applikations- platsen ^{1*}	Trötthet Asteni Perifierat ödem	Uttrötning Pyrexia Stelhet Ödem Abstinens- symtom Bröstmärta	Influensa- liknande sjukdom		Neonatalt abstinens- syndrom Läkemedels- tolerans
Under- sökningar			Ökning av alaninamino- transferas Viktminskning			
Skador och förgiftningar och behandlings- komplikationer			Olycksfall (fallsador)			

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).

Läkemedelsberoende

Upprepad användning av Norspan kan leda till läkemedelsberoende, även vid terapeutiska doser. Risken för läkemedelsberoende varierar beroende på individuella riskfaktorer hos patienten, dosering och behandlingstid med opioider (se avsnitt 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 oro, 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:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom

Symtom liknande dem för andra centralt verkande analgetika kan förväntas. Dessa kan omfatta andningsdepression, inklusive apné, seder, dåsig, 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. Kontinuerlig intravenös naloxonbehandling bör inledas enligt standarddosering, med hänsyn till att högre doser kan vara nödvändiga för att uppnå önskad återställning.

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. Hurvida 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 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Andningsdepression verkar vara sällsynt förekommande vid terapeutiska doser av transdermal beredning (upp till 40 $\mu\text{g}/\text{timme}$).

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 smärtskontroll 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 buprenorfin-koncentrationen 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 mikrogram/timme skulle tillföra detekterbara buprenorfin-koncentrationer (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. Buprenorfin-koncentrationerna 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 bröstkorget.

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 hepatisk metabolism med efterföljande biliär och renal eliminering av lösliga metaboliter. Den hepatiska 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 mikrogram/timme 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 toxikologiska studier på fosterutveckling hos råttor och kaniner som använde buprenorfin kunde man inte observera någon fostertoxicitet. I en toxikologisk studie på råttor med buprenorfin före och efter födsel hade ungarna en dödlighet, minskad kroppsvikt och samtidigt hade mamman en mindre matkonsumtion och kliniska tecken

Genotoxicitet

En standarduppsättning genotoxicitetstester indikerade att buprenorfin inte är genotoxiskt.

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 råtta, 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] (oleyloleat),

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) (skas 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

Barnskyddande 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 AB
Mölnsdalsvägen 30B
412 63 Göteborg

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

5 mg: 21882
10 mg: 21883
20 mg: 21884

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2005-07-01/2008-07-16

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-03-12