

1. LEGEMIDLETS NAVN

Norspan 15 mikrog/time depotplaster
Norspan 25 mikrog/time depotplaster
Norspan 30 mikrog/time depotplaster
Norspan 40 mikrog/time depotplaster

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Norspan 15 mikrogram/time

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

Norspan 25 mikrogram/time

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

Norspan 30 mikrogram/time

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

Norspan 40 mikrogram/time

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

For fullstendig liste om hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Depotplaster.

15 mikrog/time depotplaster:	Rektangulært, beige plaster med avrundede hjørner, merket: «Norspan 15 µg/h»
25 mikrog/time depotplaster:	Rektangulært, beige plaster med avrundede hjørner, merket: «Norspan 25 µg/h»
30 mikrog/time depotplaster:	Rektangulært, beige plaster med avrundede hjørner, merket: «Norspan 30 µg/h»
40 mikrog/time depotplaster:	Rektangulært, beige plaster med avrundede hjørner, merket: «Norspan 40 µg/h»

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

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

Norspan er ikke egnet til behandling av akutte smerter.

Norspan er indisert til voksne.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Norspan bør administreres hver 7. dag.

Voksne (≥ 18 år)

Den laveste Norspandosen (Norspan 5 mikrogram/time depotplaster) bør brukes som startdose. Det bør tas hensyn til pasientens tidligere opioidhistorie (se pkt. 4.5), samt til pasientens allmenntilstand og medisinske status.

Titring

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

Under titreringsprosessen kan dosen justeres hver 3. dag (72 timer). Deretter bør man opprettholde doseringsintervallet på 7 dager. Påfølgende doseøkninger kan deretter titreres ut fra behovet for ytterligere smertelindring og pasientens analgetiske respons på plasteret.

For å øke dosen kan et større Norspan depotplaster erstatte depotplasteret som sitter på, eller en kombinasjon av depotplastre kan settes på forskjellige steder for å oppnå ønsket dose. Det anbefales ikke å sette på mer enn to depotplastre samtidig, opptil en maksimal totaldose på 40 mikrogram Norspan per time. Et nytt depotplaster bør ikke settes på samme sted på huden de påfølgende 3-4 uker (se pkt. 5.2). Pasienter bør følges opp grundig og regelmessig for vurdering av optimal dose og behandlingsvarighet.

Ved utilstrekkelig smertekontroll bør mulig hyperalgesi, toleranse og progresjon av underliggende sykdommer vurderes (se pkt. 4.4). Dosereduksjon eller seponering av behandling med Norspan, eller vurdering av behandlingen, kan være indisert.

Overgang fra opioider

Norspan kan brukes som et alternativ til behandling med andre opioider. Disse pasientene bør starte med laveste tilgjengelige dose (Norspan 5 mikrogram/time depotplaster) og fortsette å ta korttidsvirkende analgetika (se pkt. 4.5) etter behov under titring.

Pediatrisk populasjon

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

Eldre

Dosejustering av Norspan er ikke nødvendig hos eldre pasienter.

Nedsatt nyrefunksjon

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

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering av Norspan er ikke nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon.

Buprenorfin metaboliseres i leveren. Virkningens intensitet og varighet kan påvirkes hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Disse pasientene bør derfor følges godt opp under behandling med Norspan.

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

Administrasjonsmåte

Administrasjonsvei

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

Påføring av plaster

For å sikre effektiv smertelindring med buprenorfin, og for å minimere mulige hudreaksjoner (se pkt. 4.4), skal følgende instruksjoner for bruk følges:

Norspan bør påføres ikke-irritert, intakt hud på yttersiden av overarmen, øvre del av brystkassen, øvre del av ryggen eller siden av brystkassen, men ikke på hudområder med store arr. Norspan bør påføres et hudområde som er nesten hårfritt eller har relativt lite hår. Hvis ingen områder er tilgjengelige, bør håret på området klippes med saks, ikke barberes.

Hvis påføringsstedet må vaskes bør det gjøres kun med rent vann. Såpe, alkohol, olje, lotion eller slipemidler må ikke brukes. Huden må være tørr før depotplasteret påføres. Norspan bør påføres umiddelbart etter at det tas ut av den forseglede posen. Etter fjerning av det beskyttende laget presses depotplasteret godt på plass med håndflaten i ca. 30 sekunder, slik at det blir fullstendig kontakt, spesielt rundt kantene. Hvis kantene på depotplasteret begynner å løsne kan kantene tapes fast med egnet hudtape for å sikre at det sitter på i 7 dager. Depotplasteret bør sitte på kontinuerlig i 7 dager. Bading, dusjing eller svømming burde ikke påvirke depotplasteret. Hvis et depotplaster faller av bør et nytt påføres og sitte på i 7 dager.

Administrasjonsvarighet

Norspan bør under ingen omstendigheter brukes lenger enn absolutt nødvendig. Hvis langtids smertebehandling med Norspan er nødvendig i lys av sykdommens karakter og alvorlighetsgrad, bør det foretas grundig og regelmessig oppfølging (med opphold i behandlingen ved behov) for å fastslå om og i hvilken grad videre behandling er nødvendig.

Seponering

Etter fjerning av depotplasteret faller serumkonsentrasjonen av buprenorfin gradvis, og den analgetiske effekten vedvarer derfor en viss tid. Dette bør tas hensyn til når behandling med Norspan skal etterfølges av andre opioider. Som en generell regel bør et påfølgende opioid ikke gis før 24 timer etter fjerning av depotplasteret. Det foreligger bare begrenset informasjon om startdose av andre opioider gitt etter seponering av depotplasteret (se pkt. 4.5).

Pasienter med feber eller utsatt for ekstern varme

Pasientene bør rådes til å unngå å utsette påføringsstedet for eksterne varmekilder som varmepute,

varmeteppe, varmeflaske, varmelampe, badstue, varmt bad, oppvarmet vannseng etc. når de har plasteret på da absorpsjonen av buprenorfin kan øke. Ved behandling av febrile pasienter bør en være oppmerksom på at feber også kan øke absorpsjonen og gi økte plasmakonsentrasjoner av buprenorfin og dermed øke risikoen for opioidreaksjoner.

4.3 Kontraindikasjoner

Norspan er kontraindisert ved:

- overfølsomhet overfor buprenorfin eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- opioidavhengighet og legemiddelassistert rehabilitering
- tilstander hvor respirasjonscenter og -funksjon er betydelig hemmet eller kan bli det
- pasienter som får MAO-hemmere eller har tatt det de siste to ukene (se pkt. 4.5)
- pasienter som lider av myasthenia gravis
- pasienter som lider av delirium tremens

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Norspan bør brukes med spesiell forsiktighet hos pasienter med:

- Respirasjonsdepresjon
- Samtidig administrering med CNS-depressiver (se nedenfor og pkt. 4.5)
- Serotonerge legemidler (se nedenfor og pkt. 4.5)
- Psykologisk avhengighet, misbruksprofil og en historie med legemiddel- og/eller alkoholmisbruk (se nedenfor)
- Søvnapné
- Akutt alkoholforgiftning
- Hodeskade, intrakranielle lesjoner eller økt intrakranielt trykk, sjokk, nedsatt bevissthet av ukjent opprinnelse
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2)
- Obstipasjon

Respirasjonsdepresjon

Signifikant respirasjonshemming har vært forbundet med buprenorfin, spesielt intravenøst. En rekke overdosedødsfall har skjedd når avhengige personer har misbrukt buprenorfin intravenøst, vanligvis med benzodiazepiner samtidig. Ytterligere overdosedødsfall som følge av etanol og benzodiazepiner i kombinasjon med buprenorfin er rapportert (se pkt. 4.9). Forsiktighet bør utvises ved forskrivning av Norspan til pasienter med kjent eller mistenkt legemiddel- eller alkoholmisbruk, eller alvorlig psykisk sykdom.

Samtidig bruk av buprenorfin og sedativer som benzodiazepiner eller lignende legemidler, kan medføre sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og dødsfall. På grunn av disse risikoene bør samtidig forskrivning av slike sedativer være forbeholdt pasienter der andre behandlingsalternativer ikke er mulig. Dersom buprenorfin blir forskrevet samtidig med sedativer, bør laveste effektive dose og kortest mulig behandlingstid benyttes.

Pasienter skal overvåkes nøye for tegn og symptomer på respirasjonsdepresjon og sedasjon. I den forbindelse anbefales det sterkt å gjøre pasienter og omsorgspersoner oppmerksomme på disse symptomene (se pkt. 4.5).

Serotonergt syndrom

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

Dersom samtidig behandling med andre serotonerge legemidler er klinisk nødvendig, er nøye observasjon av pasienten anbefalt, spesielt ved behandlingsstart og ved doseøkninger. Symptomer på serotonergt syndrom kan være endret mental status, overaktivitet i det autonome nervesystemet, nevro-muskulær overaktivitet og/eller gastrointestinale symptomer.

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

Buprenorfin er en μ -opioidagonist som virker som en full agonist med hensyn til smertelindring, og partiell agonist med hensyn til respirasjonsdepressive egenskaper (se pkt. 5.1).

Langvarig behandlingseffekt og toleranse

Alle pasienter kan utvikle toleranse mot den smertelindrende effekten, hyperalgesi, fysisk avhengighet og psykisk avhengighet ved gjentatt administrering av opioider, mens ufullstendig toleranse kan utvikles for enkelte bivirkninger, som opioidindusert obstipasjon. Særlig hos pasienter med kroniske ikke-kreftrelaterte smerter er det rapportert at de ikke nødvendigvis oppnår redusert smerteintensitet av betydning ved kontinuerlig langvarig opioidbehandling. Det anbefales å gjøre en ny evaluering regelmessig ved fornyelse av resepten om hvorvidt det er hensiktsmessig at pasienten fortsetter å bruke Norspan. Når det er bestemt at det ikke er noen fordel å fortsette, skal det gjøres en gradvis nedtrapping for å ta hensyn til abstinenssymptomer.

Opioidbrukslidelse (misbruk og avhengighet)

Gjentatt bruk av Norspan kan føre til opioidbrukslidelse (OUD). Misbruk eller tilsiktet feilbruk av Norspan kan føre til overdose og/eller død. Risikoen for å utvikle OUD er økt hos pasienter som selv eller i familien (foreldre eller søsken) har en historie med stoffmisbruk (inkludert alkoholmisbruk), hos pasienter som røyker eller hos pasienter som selv har en historie med andre psykiske lidelser (f.eks. alvorlig depresjon, angst eller personlighetsforstyrrelser). Pasienter behandlet med opioider bør overvåkes for tegn på OUD, som legemiddelsøkende atferd (f.eks. ber om fornyelse av resepten for tidlig), særlig de pasientene med økt risiko. Dette inkluderer en vurdering av opioider og psykoaktive legemidler (som benzodiazepiner) som tas samtidig. For pasienter med tegn og symptomer på OUD bør det vurderes en konsultasjon med en spesialist på avhengighet. Hvis seponering av opioider skal iverksettes, se pkt. 4.4 "Langvarig behandlingseffekt og toleranse".

Abstinenssyndrom

Abstinenssyndrom kan oppstå ved brå seponering av behandlingen. Abstinens (abstinenssyndrom) er generell mild når det oppstår, begynner etter 2 dager og kan vare opptil 2 uker. Abstinenssymptomer inkluderer agitasjon, angst, nervøsitet, insomni, hyperkinesi, tremor og gastrointestinale lidelser. Når en pasient ikke lenger trenger behandling med buprenorfin anbefales det å trappe ned dosen gradvis for å forhindre abstinenssymptomer. Administrering av buprenorfin til personer som er fysisk avhengige av en full μ -opioidagonist kan utløse et abstinenssyndrom avhengig av nivået på fysisk avhengighet, og tidspunkt og dose av buprenorfin.

Søvnrelaterte pusteforstyrrelser

Opioider kan forårsake søvnrelaterte pusteforstyrrelser, inkludert sentral søvnapné (CSA) og søvnrelatert hypoksemi. Bruk av opioider øker risikoen for CSA på en doseavhengig måte. Hos pasienter med CSA skal reduksjon av opioiddosen vurderes.

Hudreaksjoner på applikasjonsstedet

For å minimere risikoen for utvikling av hudreaksjoner på applikasjonsstedet er det viktig å følge doseringsanvisningene (se pkt. 4.2).

Reaksjoner på applikasjonsstedet med Norspan er vanligvis milde eller moderate hudinflammasjoner (kontaktdermatitt) og fremtrer typisk som erytem, ødem, kløe, utslett, små blemmer (vesikler) og smertefull/sviende følelse på applikasjonsstedet. Den vanligste årsaken er hudirritasjon (irritativ kontaktdermatitt), og disse reaksjonene forsvinner spontant etter at Norspan er fjernet.

Pasienter og omsorgspersoner skal instrueres om å overvåke applikasjonsstedene for slike reaksjoner. Hvis det er mistanke om allergisk kontaktdermatitt bør det iverksettes relevante diagnostiske prosedyrer for å fastslå om sensibilisering har oppstått og hva som er årsaken (buprenorfin og/eller andre innholdsstoffer i plasteret).

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

Norspan anbefales ikke til analgesi i umiddelbar postoperativ periode eller i andre situasjoner med smal terapeutisk indeks eller raskt svingende analgetisk behov.

Buprenorfin kan senke krampeterskelen hos pasienter som har en historie med krampeanfall.

Alvorlig febril sykdom kan øke absorpsjonshastigheten av buprenorfin fra Norspan depotplasteret.

Hos mennesker er begrensede euforiske effekter observert med buprenorfin. Dette kan gi noe misbruk av preparatet.

Det endokrine systemet

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

Norspan bør ikke brukes i høyere doser enn anbefalt.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekt av andre virkestoffer på buprenorfins farmakokinetikk

Buprenorfin metaboliseres hovedsakelig ved glukuronidering og i mindre grad (ca. 30 %) via CYP3A4. Samtidig behandling med CYP3A4-hemmere kan gi forhøyede plasmakonsentrasjoner med forsterket buprenorfineffekt.

Studier med CYP3A4-hemmeren ketokonazol ga ikke klinisk relevante økninger i gjennomsnittlig maksimal (C_{max}) eller total (AUC) buprenorfineksponering etter Norspan med ketokonazol i forhold til Norspan alene.

Interaksjonen mellom buprenorfin og CYP3A4-indusere er ikke undersøkt. Samtidig administrasjon av Norspan og enzymindusere (f.eks. fenobarbital, karbamazepin, fenytoin og rifampicin) kan gi økt clearance som kan medføre redusert effekt.

Reduksjon av leverens blodgjennomstrømning induisert av visse generelle anestetika (f.eks. halotan) og andre legemidler kan gi nedsatt eliminasjonshastighet for buprenorfin via leveren.

Farmakodynamiske interaksjoner

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

Norspan bør brukes med forsiktighet ved samtidig administrering med:

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

Andre CNS-dempende midler: andre opioidderivater (analgetika og antitussiva inneholdende f.eks. morfin, dekstropoksyfen, kodein, dekstrometorfan eller noskapi). Visse antidepressiva, sedative H1-reseptorantagonister, alkohol, anxiolytika, antipsykotika, klonidin og beslektede substanser. Disse kombinasjonene øker den CNS-dempende effekten.

Samtidig bruk av opioider med sedativa, som benzodiazepiner eller lignende legemidler, øker risikoen for sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og dødsfall på grunn av additiv CNS-hemmende effekt. Dose og varighet ved samtidig bruk bør begrenses (se pkt. 4.4). Dette inkluderer sedativa eller hypnotika, generelle anestetika, andre opioidanalgetika, fenotiaziner, sentraltvirkende antiemetika, benzodiazepiner og alkohol.

Buprenorfin beskrives å virke som en ren my-reseptoragonist ved typisk analgetiske doser. I kliniske studier med Norspan, ble forsøkspersoner som fikk rene my-agonistopioider (inntil 90 mg oral morfin eller orale morfinekvivalenter per døgn) overført til Norspan. Det var ingen rapporter om abstinenssyndrom under overgang fra opprinnelig opioid til Norspan (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det finnes ingen eller begrensede data fra bruk av Norspan hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Den potensielle risikoen for mennesker er ukjent. Buprenorfin passerer placenta og kan sammen med den aktive metabolitten norbuprenorfin påvises i serum, urin og mekonium hos nyfødte etter *in utero* eksponering.

Mot slutten av svangerskapet kan høye buprenorfindoser gi respirasjonshemming hos den nyfødte, selv etter en kort administrasjonsperiode. Langvarig bruk av buprenorfin under graviditet kan resultere i opioid neonatal abstinenssyndrom. Norspan bør derfor ikke brukes under graviditet og hos kvinner i fertil alder som ikke bruker effektiv prevensjon med mindre den potensielle nytten overveier den potensielle risikoen for fosteret.

Amming

Buprenorfin skilles ut i morsmelk hos mennesker. Studier med rotter har vist at buprenorfin kan hemme amming. Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist utskillelse av buprenorfin i melk (se pkt. 5.3). En risiko for nyfødte/spedbarn kan ikke utelukkes. Norspan skal brukes med forsiktighet ved amming.

Fertilitet

Det foreligger ingen data vedrørende buprenorfins effekt på fertilitet hos mennesker. I en studie av fertilitet og tidlig embryoutvikling ble det ikke observert påvirkning av reproduksjonsparametre hos hann- og hunnrotter (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Norspan har stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Selv når det brukes som foreskrevet kan Norspan påvirke pasientens reaksjonsevne i en slik grad at trafiksikkerhet og evnen til å bruke maskiner kan svekkes. Dette gjelder spesielt ved behandlingsstart og i kombinasjon med andre sentraltvirkende substanser som alkohol, anxiolytika, hypnotika og sedativa. Legen bør gi en individuell anbefaling. En generell begrensning er ikke nødvendig ved bruk av stabil dose.

Pasienter som påvirkes og får bivirkninger (f.eks. svimmelhet, døsighet, tåkesyn) ved behandlingsstart eller ved titrering til en høyere dose, bør ikke kjøre bil eller bruke maskiner i minst 24 timer etter at depotplasteret er fjernet.

4.8 Bivirkninger

Alvorlige bivirkninger som kan være forbundet med behandling med Norspan i klinisk bruk er tilsvarende de observert med andre opioidanalgetika, inkludert respirasjonshemming (spesielt når de brukes sammen med andre CNS-hemmere) og hypotensjon (se pkt. 4.4).

Følgende bivirkninger har forekommet:

Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Organklasse-system MedDRA	Svært vanlige ($\geq 1/10$)	Vanlige ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)	Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)
<u>Forstyrrelser i immunsystemet</u>			Overfølsomhet	Anafylaktiske reaksjoner		Anafylaktoide reaksjoner
<u>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</u>		Anoreksi		Dehydrering		
<u>Psykiatriske lidelser</u>		Forvirring, Depresjon, Insomni, Nervøsitet, angst	Affektlabilitet, søvnforstyrrelser, rastløshet, agitasjon, eufori, hallusinasjoner, redusert libido, mareritt, aggresjon	Psykotisk lidelse	Legemiddelavhengighet (se pkt. 4.4), humørsvingninger	Depersonalisering
<u>Nevrologiske sykdommer</u>	Hodepine, Svimmelhet, somnolens	tremor	Sedasjon, dysgeusi, dysartri, hypoestesi, svekket hukommelse, migrene, synkope, unormal koordinasjon, oppmerksomhet sforstyrrelse, parestesi	Balanseforstyrrelser, taleforstyrrelser	Ufrivillige muskelkontraksjoner	Krampeanfall, søvnapné-syndrom, hyperalgesi
<u>Øyesykdommer</u>			Tørre øyne, tåkesyn	Synsforstyrrelser, øyelokksødem, miose		
<u>Sykdommer i øre og labyrint</u>			Tinnitus, vertigo		Øresmerter	
<u>Hjerte-sykdommer</u>			Palpitasjoner, takykardi	Angina pectoris		

Organklasse-system MedDRA	Svært vanlige (≥ 1/10)	Vanlige (≥ 1/100, < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1 000, < 1/100)	Sjeldne (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Svært sjeldne (< 1/10 000)	Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)
<u>Karsykdommer</u>			Hypotensjon, sirkulasjonskollaps, hypertensjon, flushing	Vasodilatasjon, ortostatisk hypotensjon		
<u>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</u>		Dyspné	Hoste, hvesing, hikke	Respirasjonsdepresjon, respirasjonssvikt, forverret astma, hyperventilering, rhinitt		
<u>Gastro-intestinale sykdommer</u>	Forstoppelse, Kvalme, oppkast	Abdominalsmerte, diaré, dyspepsi, munntørrehet	Flatulens	Dysfagi, ileus		Divertikulitt
<u>Sykdommer i lever og galleveier</u>						Galleveiskolikk
<u>Hud- og underhudssykdommer</u>	Kløe, erytem	Utslett, svetting, eksantem	Tørr hud, urtikaria	Ansiktsødem	Pustler, vesikler	Kontaktdermatitt, misfarging på applikasjonsstedet
<u>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</u>		Muskel svakhet	Myalgi, muskelkramper			
<u>Sykdommer i nyre og urinveier</u>			Urininkontinens, Urinretensjon, urinhesitasjon			
<u>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</u>				Erektildysfunksjon, seksuell dysfunksjon		
<u>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</u>	Reaksjon på applikasjonsstedet ^{1*}	Tretthet, astenitilstander, perifert ødem	Fatigue, feber, kulde-skjelvinger, ødem, seponerings-symptomer, brystmerter	Influensalignende sykdom		Neonatalt legemiddel-seponerings-syndrom, legemiddeltoleranse

Organklasse-system MedDRA	Svært vanlige (≥ 1/10)	Vanlige (≥ 1/100, < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1 000, < 1/100)	Sjeldne (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Svært sjeldne (< 1/10 000)	Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)
<u>Undersøkelser</u>			Økt ALAT (alaninamino-transferase), redusert vekt			
<u>Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer</u>			Skade ved uhell, fall			

¹ Inkluderer vanlige tegn og symptomer på kontaktdermatitt (irritativ eller allergisk): erytem, ødem, kløe, utslett, vesikler, smertefull/sviende følelse på applikasjonsstedet.

* I noen tilfeller forekom forsinkede lokale allergiske reaksjoner (allergisk kontaktdermatitt) med klare tegn på inflammasjon. Mekaniske skader ved fjerning av plasteret (f.eks. laserasjon) er også mulig hos pasienter med skjor hud. Kronisk inflammasjon kan føre til langvarige følgetilstander, som post-inflammatorisk hyper- og hypopigmentering, samt tørre og tykke flassende hudlesjoner som kan ligne veldig på arr. I slike tilfeller bør behandling med Norspan seponeres (se pkt. 4.3 og 4.4).

Buprenorfin har lav risiko for fysisk avhengighet. Etter seponering av Norspan er abstinenssymptomer lite sannsynlig. Dette kan skyldes svært langsom dissosiasjon av buprenorfin fra opioidreseptorer og gradvis fall i buprenorfins plasmakonsentrasjon (vanligvis over en periode på 30 timer etter fjerning av siste plaster). Abstinenssymptomer tilsvarende de som oppstår ved opioidseponering, kan imidlertid ikke utelukkes helt etter langtidsbruk av Norspan. Disse symptomene inkluderer agitasjon, angst, nervøsitet, insomni, hyperkinesi, tremor og gastrointestinale plager.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Det forventes symptomer tilsvarende som for andre sentraltvirkende analgetika. Disse kan omfatte respirasjonshemming (inkludert apné), sedasjon, døsighet, kvalme, oppkast, sirkulasjonssvikt og uttalt miose.

Behandling

Fjern eventuelle plastre fra pasientens hud. Sikre og oppretthold frie luftveier, hjelp eller kontroller en etter behov og oppretthold adekvat kroppstemperatur og væskebalanse. Oksygen, intravenøse væsker, vasopressorer og andre støttende tiltak bør brukes etter behov.

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Buprenorfin er en μ -opioidagonist som virker som en full agonist med hensyn til smertelindring og partiell agonist med hensyn til respirasjonsdepressive egenskaper. Den har også antagonistaktivitet på kappa-reseptoren.

Andre farmakologiske effekter

In vitro og dyrestudier indikerer ulike effekter av naturlige opioider, som morfin, på komponenter av immunsystemet. Den kliniske betydningen av disse funnene er ukjent. Der er ikke kjent om buprenorfin, et semisyntetisk opioid, har immunologiske effekter tilsvarende morfin.

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

Effekt er vist i syv pivotale fase III-studier med opptil 12 ukers varighet hos pasienter med ikke-maligne smerter av ulike etiologi. Disse inkluderer pasienter med moderate og sterke artrose- og rygg smerter. Norspan har vist klinisk signifikant reduksjon i smertescor (ca. 3 punkter på BS-11-skalaen) og signifikant bedre smertekontroll sammenlignet med placebo.

En langtids, åpen, forlengelsesstudie (n = 384) har også blitt gjennomført på pasienter med ikke-maligne smerter. Med fast dosering, opprettholdt 63 % av pasientene smertekontroll i 6 måneder, 39 % i 12 måneder, 13 % i 18 måneder og 6 % i 21 måneder. Omlag 17 % stabiliserte seg på Norspan 5 mg, 35 % stabiliserte seg på Norspan 10 mg, og 48 % på Norspan 20 mg.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Det er holdepunkter for enterohepatisk kretsløp.

Studier med ikke-drektige og drektige rotter har vist at buprenorfin passerer blod-hjerne- og placentabarrierene. Konsentrasjoner i hjernen (som kun inneholdt uendret buprenorfin) etter parenteral administrasjon var 2-3 ganger høyere enn etter oral administrasjon. Etter intramuskulær eller oral administrasjon synes buprenorfin å akkumuleres i fosterets gastrointestinallumen - trolig som følge av galleutskillelse, da enterohepatisk kretsløp ikke er fullt utviklet.

Hvert plaster avgir buprenorfin i fast mengde i inntil syv dager, og "steady state" oppnås under første påføring. Etter fjerning av Norspan faller buprenorfinkonsentrasjonen med ca. 50 % i løpet av de første 12 timene. Den gjennomsnittlige halveringstiden er rapportert å være mellom 30 og 45 timer deretter.

Absorpsjon

Etter påføring av Norspan diffunderer buprenorfin fra plasteret gjennom huden. I kliniske farmakologistudier var median tid til frisetting av påviselige buprenorfinkonsentrasjoner (25 pikogram/ml) fra "Norspan 10 mikrogram/time" ca. 17 timer. Analyse av gjenværende buprenorfin i plastre etter 7 dagers bruk viser at ca. 15 % av den opprinnelige mengden frigis. En biotilgjengelighetsstudie bekrefter sammenlignet med intravenøs administrasjon at denne mengden

absorberes systemisk. Buprenorfin konsentrasjonen er relativt konstant i 7-dagersperioden med depotplaster.

Påføringssted

En studie med friske forsøkspersoner viste at den farmakokinetiske profilen til buprenorfin frigitt fra Norspan er tilsvarende ved påføring på yttersiden av overarmen, øvre del av brystkassen, øvre del av ryggen og siden av brystkassen (midtre aksillærline, 5. interkostale mellomrom). Absorpsjonen varierer til en viss grad avhengig av påføringssted, og eksponeringen er på det meste ca. 26 % høyere ved påføring på øvre del av ryggen sammenlignet med siden av brystkassen.

I en studie med friske forsøkspersoner som fikk Norspan gjentatte ganger på samme sted, ble det observert en nesten doblet eksponering med en 14 dagers hvileperiode. På grunn av dette anbefales bytte av påføringssted, og et nytt depotplaster bør ikke påføres samme sted på huden de neste 3 - 4 ukene.

I en studie med friske forsøkspersoner ga en varmepute lagt direkte på depotplasteret en forbigående 26 - 55 % økning av blodkonsentrasjonen av buprenorfin. Konsentrasjonen ble normalisert i løpet av 5 timer etter at varmen ble fjernet. På grunn av dette anbefales det ikke å legge direkte varmekilder som varmeflasker, varmeputer eller varmeteppe direkte på depotplasteret. En varmepute lagt på Norspanstedet umiddelbart etter fjerning av depotplasteret påvirket ikke absorpsjon fra huddepotet.

Distribusjon

Buprenorfin er ca. 96 % bundet til plasmaproteiner.

Studier av intravenøs buprenorfin har vist et stort distribusjonsvolum, noe som tyder på bred distribusjon av buprenorfin. I en studie av intravenøs buprenorfin hos friske forsøkspersoner var distribusjonsvolumet ved "steady state" 430 liter, noe som gjenspeiler virkestoffets store distribusjonsvolum og lipofilitet.

Etter intravenøs administrasjon utskilles buprenorfin og dets metabolitter i gallen, og distribueres i løpet av minutter til cerebrospinalvæske. Buprenorfin konsentrasjonen i cerebrospinalvæske synes å være ca. 15 % til 25 % av samtidig plasmakonsentrasjon.

Biotransformasjon og eliminasjon

Buprenorfinmetabolisme i huden etter påføring av Norspan er ubetydelig. Etter transdermal administrasjon elimineres buprenorfin via levermetabolisme med påfølgende galleutskillelse og nyreutskillelse av løselige metabolitter. Levermetabolisme, via CYP3A4- og UGT1A1/1A3-enzymene, gir to hovedmetabolitter, henholdsvis norbuprenorfin og buprenorfin 3-O-glukuronid. Norbuprenorfin glukuronideres før eliminasjon. Buprenorfin elimineres også i fæces. I en studie med postoperative pasienter ble total eliminasjon av buprenorfin vist å være ca. 55 liter/time.

Norbuprenorfin er den eneste kjente aktive metabolitten av buprenorfin.

Effekt av buprenorfin på andre virkestoffers farmakokinetikk

Ut fra *in vitro*-studier med humane mikrosomer og leverceller har ikke buprenorfin potensiale til å hemme metabolisme katalysert av CYP450-enzymene CYP1A2, CYP2A6 og CYP3A4 ved konsentrasjoner som oppnås ved bruk av Norspan 20 mikrog/time depotplaster. Effekt på metabolisme katalysert av CYP2C8, CYP2C9 og CYP2C19 er ikke undersøkt.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Studier av reproduksjons- og utviklingstoksisitet

Det ble ikke observert påvirkning av fertilitet eller generell reproduksjonsevne hos rotter behandlet med buprenorfin. I studier av embryoføtal utviklingstoksisitet av buprenorfin hos rotter og kaniner ble det ikke observert embryoføtal toksisitet. I en studie av pre- og postnatal utviklingstoksisitet av buprenorfin hos rotter forekom mortalitet hos avkom, nedsatt kroppsvekt hos avkom og samtidig redusert maternelt fødeinntak og kliniske tegn.

Gentoksisitet

Et standardoppsett av gentoksisitetstester indikerer at buprenorfin ikke er gentoksisk.

Karsinogenitet

I langtidsstudier med rotter og mus var det ingen holdepunkter for karsinogent potensiale av betydning for mennesker.

Systemisk toksisitet og hudtoksisitet

I toksisitetsstudier med enkeltdoser og gjentatt dosering med rotter, kaniner, marsvin, hunder og minigriser ga Norspan minimale eller ingen systemiske bivirkninger, mens hudirritasjon ble observert hos alle undersøkte arter.

Tilgjengelige toksikologidata indikerer ikke at tilsetningsstoffene i depotplasteret har et sensitiverende potensiale.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Klebende matriks (med buprenorfin):

[(Z)-octadec-9-en-1-yl] (oleylolæat),

povidon K90,

4-oxopentanon (levulinsyre),

poly[akrylsyre-kobutylakrylat-ko-(2-etylheksyl)akrylat-kovinylacetat] (5:15:75:5), kryssbundet (DuroTak 387-2054).

Klebende matriks (uten buprenorfin):

poly[akrylsyre-kobutylakrylat-ko-(2-etylheksyl)akrylat-kovinylacetat] (5:15:75:5), ikke-kryssbundet (DuroTak 387-2051).

Separasjonsfolie mellom de klebende matriksene med og uten buprenorfin:

poly(etylenetereftalat)-folie.

Bakside:

poly(etylenetereftalat)-tekstil.

Frisettingslag (på forsiden som dekker den klebende matriksen med buprenorfin) (fjernes før plasteret påføres):

poly(etylenetereftalat)-folie, silikonisert, dekket med aluminium på den ene siden.

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Forseglet pose med barnesikring med identiske topp- og bunnlag av varmemeforseglet laminat, bestående av (fra ytterst til innerst) papir, PET, polyetylen, aluminium og poly(akrylsyre-koetylen).

Pakningsstørrelser: 1, 2, 3, 4, 5, 8, 10, 12 depotplastre.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Depotplasteret bør ikke brukes hvis forseglingen er brutt.

Destruksjon etter bruk:

Ved bytte av depotplaster fjernes det brukte depotplasteret og det klebende laget brettes sammen og innover og kastes forsvarlig og utilgjengelig for barn.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Mundipharma AS
Lysaker torg 5
1366 Lysaker
Norge

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

15 mikrog/time: 13-9541
25 mikrog/time: 13-9542
30 mikrog/time: 13-9543
40 mikrog/time: 13-9544

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

13.06.2014 / 07.05.2019

10. OPPDATERINGSDATO

30.05.2023