

Norspan®

 **R_{xs} F**

Mundipharma

Depotplåster 5 mikrog/timme

(Kvadratisk, beigefärgat, plåster 4,5x4,5cm, med rundade hörn
märkt: Norspan 5 µg/H)



Narkotikaklass: IV - Narkotika med medicinsk användning

Särskilt läkemedel

Analgetika, opioider

Aktiv substans:

Buprenorfin

ATC-kod:

N02AE01

Läkemedel från Mundipharma omfattas av
Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Norspan® depotplåster 5 mikrog/timme, 10 mikrog/timme och 20
mikrog/timme

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2021-10-13.

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.

Kontraindikationer

Norspan är kontraindicerat

- hos patienter med känd överkänslighet mot den aktiva substansen buprenorfin eller mot något hjälpämne
- 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
- hos patienter som lider av myasthenia gravis
- hos patienter som lider av delirium tremens

Dosering

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, samt patientens aktuella allmäntillstånd och medicinska status.

Titring

Under inledande behandling med Norspan, kan kortverkande kompletterande smärtstillande läkemedel behövas 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.

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. 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 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.

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 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.

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.

Varningar och försiktighet

Norspan bör användas med särskild försiktighet hos patienter med:

- Andningsdepression
- Samtidig användning av CNS-hämmande läkemedel
- Serotonerga läkemedel
- 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
- 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.

Försiktighet bör iakttas 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.

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.

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 symptomens svårighetsgrad.

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

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 dos en gradvis titreras ned för att undvika utsättningssymtom.

Opioidberoende

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). Hos patienter med tecken och symtom på opioidberoende ska konsultation med en beroendespecialist övervägas. Om opioidbehandling ska sättas ut.

Abstinenssyndrom

Abstinenssyndrom kan inträffa vid abrupt utsättning av behandlingen. Om abstinenssyndrom (utsättningssyndrom) 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.

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, 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.

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 ökningar 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.

Norspan ska användas med försiktighet när det ges tillsammans med:

- Serotonerga läkemedel såsom MAO-hämmare, selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), serotonin- och noradrenalin-återupptagshämmare (SNRI) eller tricykliska antidepressiva läkemedel, eftersom risken för serotonergt syndrom, ett potentiellt livshotande tillstånd, ökar.
- 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 den ges i kombination med opioider. Dosering och duration av samtidig användning ska begränsas. 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 my-receptoragonist. I kliniska studier av Norspan, där patienter som fick rena my-agonistopioider (upp till 90 mg morfin oralt eller morfinekvivalenter oralt per dag) överfördes till Norspan, förekom inga rapporter om abstinenssyndrom eller opioidabstinens under övergången från den ursprungliga opioiden till Norspan.

Graviditet

Uppgifter saknas från behandling av gravida kvinnor med Norspan. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet. 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. 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.

Trafik

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) t ex 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.

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.

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).

Systemorganklass MedDRA	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Immunsystemet			Överkänslighet	Anafylaktiska reaktioner		Anafylaktiska reaktioner
Metabolism och nutrition		Anorexi		Dehydrering		
Psykiska störningar		Förvirring Depression Sömnlöshet Nervositet Ångest	Affektlabilitet Sömnstörningar Rastlöshet Agitation Euforiskt stämningssläge	Psykotisk störning	Beroende Humörsvängningar	Depersonalisering

Systemorgan MedDRA	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1000, <1/100)	Sällsynta (≥1/1000, <1/10000)	Mycket sällsynta (<1/10000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängli ga data)
			Minskad libido Mardröm mar Hallucina tioner Aggressi on			
Centrala och perif era nervsyst emet	Huvudvä rk Yrsel Sömnigh et	Tremor	Sedering Smakför vrängnin g Dysartri Hypoest esi Minnesn edsättni ng Migrän Synkope Onormal koordina tion	Balans-r ubbninga r Talstörni ngar	Ofrivillig a muskel-s ammand ragninga r	Kramper Sömnap né-syndr om Hyperalg esi

Systemorgan MedDRA	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$, <1/10)	Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, <1/100)	Sällsynta ($\geq 1/1000$, <1/1000)	Mycket sällsynta ($< 1/1000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängli ga data)
			Nedsatt koncentrationsförmåga Parestesi			
Ögon			Ögontorrhet Dimsyn	Synrubbing Ögonlock södem Mios		
Öron och balansorgan			Tinnitus Vertigo		Öronsmärta	
Hjärtat			Palpitationer Takykardi	Angina pectoris		
Blodkärl			Hypotoni Cirkulations skollaps Hypertoni	Vasodilatation Ortostatisk hypotoni		

Systemorgan klass MedDRA	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$, <1/10)	Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, <1/100)	Sällsynta ($\geq 1/1000$, <1/1000)	Mycket sällsynta ($< 1/1000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängli ga data)
			Rodning			
Andningsvägar, bröstkor g och me diastinu m		Andnöd	Hosta Pipande andning Hicka	Andnings depressi on Andnings svikt Förvärra d astma Hyperve ntilering Rinit		
Magtarm kanalen	Förstopp ning Illamåen de Kräkning ar	Buksmär ta Diarré Dyspepsi Muntorrh et	Flatulens	Dysfagi Ileus		Divertiku lit
Lever och gallvägar						Gallkolik
Hud och subkutan vävnad	Klåda Erytem	Utslag Svettnin gar	Torr hud Urtikaria	Ansiktsö dem	Pustler Blåsor	Kontaktd ermatit

Systemorgan klass MedDRA	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/1000$, $< 1/10000$)	Mycket sällsynta ($< 1/10000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängli ga data)
		Exantem				Missfärg ning av applikati onsställe
Muskulo- skeletala systemet och bindväv		Muskelsv aghet	Myalgi Muskelsp asmer			
Njurar och urinväga r			Urininko ntinens Urinrete ntion Fördröjd urinering			
Reprodu ktionsorg an och bröstkört el				Erekt il dysfunkti on Sexuell d ysfunktio n		
		Trötthet				

Systemorgan klass MedDRA	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$, <1/10)	Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, <1/100)	Sällsynta ($\geq 1/1000$, <1/1000)	Mycket sällsynta (<1/1000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängli ga data)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringst ället	Reaktion er på applikati ons-plats en ^{1*}	Asteni Perifier ödem	Uttröttni ng Pyrex Stelhet Ödem Abstinen ssymtom Bröstsm ärta	Influensa liknande sjukdom		Neonatal t abstin ns-syndr om Läkemed elstolera ns
Undersö kningar			Ökning av alanin aminotra nsferas Viktmins kning			
Skador och förgiftnin gar och behandli ngs-kom plikation er			Olycksfal l (fallskad or)			

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.

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, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

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 opioid agonister. Börja med de vanliga doserna vid behandling med kontinuerlig intravenös naloxon men höga doser kan vara nödvändigt.

Farmakodynamik

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

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 (ca 3 poäng på BS-11-skalan) och signifikant bättre smärtkontroll jämfört med placebo.

En långtidsöppen 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.

Farmakokinetik

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 med cirka 50 % på 12 timmar (mellan 10 och 24 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 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. 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 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 filter, 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 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 mikrogram/timme depotplåster. Effekten på metabolism som katalyseras av CYP2C8, CYP2C9 och CYP2C19 har inte studerats.

Prekliniska uppgifter

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 råttor, kanin, marsvin, hund och minigris,

orsakade Norspan minimala eller inga
önskade systemiska händelser, medan hudirritation observerades
hos alla undersökta arter.

Tillgängliga toxikologiska uppgifter tyder inte på någon
sensibiliserande potential för tillsatserna i depotplåstren.

Innehåll

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).

Förteckning över hjälpämnen

Häftskikt (innehållande buprenorfin):

[(Z)-oktadek-9-en-1-yl] (oleylololat),

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) (ska tas bort innan plåstret appliceras):

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

Blandbarhet

Ej relevant.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

2 år

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.

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.

Förpackningsinformation

Depotplåster 5 mikrog/timme Kvadratisk, beigefärgat, plåster
4,5x4,5cm, med rundade hörn märkt: Norspan 5 µg/H

12 styck påse, 109:09, F

4 styck påse, *tillhandahålls ej*

Depotplåster 10 mikrog/timme Rektangulärt, beigefärgat plåster,
4,5x6,8cm, med rundade hörn märkt: Norspan 10 µg/h

4 styck påse, 94:73, F

12 styck påse, 399:67, F

Depotplåster 20 mikrog/timme Kvadratisk, beigefärgat plåster,
7,2x7,2cm, med rundade hörn märkt: Norspan 20 µg/h

4 styck påse, 160:36, F

12 styck påse, 684:54, F