

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Norspan 15 mikrog/t, 25 mikrog/t, 30 mikrog/t ja 40 mikrog/t depotlaastari

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Norspan 15 mikrog/t

Yksi depotlaastari sisältää 15 mg buprenorfiinia 18,75 cm² laastarissa, josta vapautuu nimellisesti 15 mikrog buprenorfiinia tunnissa 7 päivän ajan.

Norspan 25 mikrog/t

Yksi depotlaastari sisältää 25 mg buprenorfiinia 31,25 cm² laastarissa, josta vapautuu nimellisesti 25 mikrog buprenorfiinia tunnissa 7 päivän ajan.

Norspan 30 mikrog/t

Yksi depotlaastari sisältää 30 mg buprenorfiinia 37,5 cm² laastarissa, josta vapautuu nimellisesti 30 mikrog buprenorfiinia tunnissa 7 päivän ajan.

Norspan 40 mikrog/t

Yksi depotlaastari sisältää 40 mg buprenorfiinia 50 cm² laastarissa, josta vapautuu nimellisesti 40 mikrog buprenorfiinia tunnissa 7 päivän ajan.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depotlaastari.

Beige laastari, jossa pyöristetyt kulmat.

Suorakulmion muotoinen laastari, jossa merkintä Norspan 15 µg/h

Suorakulmion muotoinen laastari, jossa merkintä Norspan 25 µg/h

Suorakulmion muotoinen laastari, jossa merkintä Norspan 30 µg/h

Suorakulmion muotoinen laastari, jossa merkintä Norspan 40 µg/h

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

Norspan ei sovi akuutin kivun hoitoon.

Norspan on tarkoitettu aikuisille.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Norspan-laastarit kiinnitetään iholle seitsemän päivän välein.

Vähintään 18-vuotiaat potilaat:

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

Titraus:

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

Norspan-annos voidaan tarvittaessa titrata suuremmaksi 3 päivän kuluttua, jolloin kunkin annoksen maksimivaikutus on saavutettu. Tämän jälkeen annosta voidaan titrata suuremmaksi kipulääkityksen lisäämistarpeen ja potilaan analgeettisen vasteen perusteella.

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

Siirtyminen muista opioideista Norspaniin:

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

Pediatriset potilaat:

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

Iäkkäät potilaat:

Norspan-annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäillä potilailla.

Munuaisten vajaatoiminta:

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

Maksan vajaatoiminta:

Buprenorfiini metaboloituu maksassa. Sen vaikutuksen voimakkuus ja kesto saattavat muuttua, jos potilaan maksan toiminta on heikentynyt. Näin ollen maksan vajaatoimintapotilaita tulee seurata tarkoin Norspan-hoidon aikana.

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

Antotapa

Antoreitti:

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

Depotlaastareiden kiinnitys iholle:

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

Jos laastarin kiinnityspaikka tulee puhdistaa, tähän tulee käyttää vain puhdasta vettä. Saippuota, alkoholia, öljyjä, ihovoiteita tai hankaavia aineita ei saa käyttää. Ihon tulee olla täysin kuiva ennen

laastarin kiinnittämistä. Norspan kiinnitetään iholle heti, kun se on otettu sinetöidystä yksittäispakkauksestaan. Suojakalvo poistetaan, ja depotlaastari kiinnitetään iholle painamalla sitä tiukasti kämmenellä ihoa vasten noin 30 sekunnin ajan. Samalla varmistetaan, että laastari on koko pinta-alaltaan ja etenkin reunoiltaan kiinnittynyt ihoon. Jos laastarin reunat alkavat irrota ihosta, ne voidaan kiinnittää uudelleen ihoon sopivalla ihoteipillä, jotta laastari pysyy paikallaan 7 päivän ajan.

Laastaria käytetään yhtäjaksoisesti 7 päivän ajan.

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

Hoidon kesto:

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

Hoidon lopettaminen:

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

Kuume / ulkoiset lämmönlähteet:

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

4.3 Vasta-aiheet

Norspan on vasta-aiheinen seuraavissa tilanteissa:

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Norspanin käytössä on noudatettava erityistä varovaisuutta, jos potilaalla on akuutti alkoholimyrkytys, pään vamma, sokki, tuntemattomasta syystä johtuva tajunnan tilan aleneminen, kallonsisäinen leesio, kohonnut aivopaine tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

Buprenorfiinin käyttö voi alentaa kouristuskykyä potilaille, joilla on anamneesissa kouristuskohtauksia.

Buprenorfiinin käyttöön on liittynyt merkittävää hengityslamaa etenkin, kun sitä on annettu laskimoon. Useat yliannostustapaukset ovat johtaneet kuolemaan, kun huumeriippuvaiset henkilöt ovat ottaneet buprenorfiinia väärinkäyttötarkoituksessa laskimoon, yleensä samanaikaisesti bentsodiatsepiinien kanssa. Myös etanolin, bentsodiatsepiinien ja buprenorfiinin yhteiskäytöstä johtuvia kuolemaan johtaneita yliannostustapauksia on ilmoitettu.

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

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

Kontrolloitujen ihmis- ja eläintutkimusten tulokset viittaavat siihen, että buprenorfiinilla on vähemmän taipumusta aiheuttaa riippuvuutta kuin puhtailla opioididiagonistikipulääkkeillä. Buprenorfiinilla on todettu olevan rajallista euforisoivaa vaikutusta ihmisellä, mikä voi johtaa valmisteen väärinkäyttöön. Varovaisuutta on noudatettava, jos valmistetta määrätään potilaille, joilla tiedetään tai epäillään olevan anamneesissa huumeiden tai alkoholin väärinkäyttöä tai vakava psyykkinen sairaus.

Kuten kaikki opioidit, buprenorfiini voi aiheuttaa pitkäaikaiskäytössä fyysistä riippuvuutta. Jos vieroitusoireita esiintyy, ne ovat yleensä lieviä, alkavat 2 päivän kuluttua ja kestävät enintään 2 viikkoa. Vieroitusoireita ovat agitaatio, ahdistuneisuus, hermostuneisuus, unettomuus, hyperkinesia, vapina ja ruuansulatuskanavan oireet.

Norspan-annossuosituksia ei saa ylittää.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

Muiden lääkeaineiden vaikutus buprenorfiinin farmakokinetiikkaan:

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

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

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

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

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset:

Norspanin käytössä tulee noudattaa varovaisuutta, jos potilas käyttää myös seuraavia aineita: Muut keskushermoston toimintaa lamaavat aineet: muut opioidijohdokset (esim. morfiinia, dekstropropoksifeeniä, kodeiinia, dekstrometorfaania tai noskapiinia sisältävät kipu- ja yskänlääkkeet). Tietyt masennuslääkkeet, sedatiiviset H_1 -reseptorin antagonistit, alkoholi, anksiolyytit, neuroleptit, klonidiini ja sen sukuiset aineet. Nämä yhdistelmät voimistavat buprenorfiinin keskushermoston toimintaa lamaavaa vaikutusta. Bentsodiatsepiinit: Yhdistelmä saattaa voimistaa sentraalista hengityslamaa (ks. kohta 4.4).

Buprenorfiinin on kuvattu toimivan puhtaana myyreseptorien agonistina, kun sitä käytetään tyypillisinä analgeettisina annoksina. Norspanin kliinisissä tutkimuksissa puhtaita myyopioidiagonisteja saavat tutkimushenkilöt (enintään 90 mg morfiinia suun kautta tai tätä vastaava lääkemäärä vuorokaudessa) siirtyivät Norspan-hoitoon. Tutkimuksissa ei ilmoitettu vieroitusoireita

eikä opioidivieroituksen oireita tutkimushenkilöiden siirtyessä aiemmin käyttämästään opioidista Norspan-hoitoon (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

Buprenorfiinin käyttö suurina annoksina raskauden loppuvaiheessa saattaa aiheuttaa vastasyntyneelle hengityslamaa, vaikka käyttö olisi ollut lyhytaikaista. Buprenorfiinin pitkäaikainen käyttö raskauden aikana saattaa aiheuttaa vastasyntyneelle opioidien vieroitusoireita.

Siksi Norspan depotlaastaria ei tule käyttää raskauden aikana, eikä hedelmällisessä iässä olevien naisten tule käyttää Norspan depotlaastaria ilman tehokasta ehkäisyä

Imetys

Buprenorfiini erittyy ihmisen rintamaitoon. Rotilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että buprenorfiini saattaa estää maidonerityksen. Eläintutkimuksista saadut farmakodynamiikan/toksikologian tiedot ovat osoittaneet, että buprenorfiini erittyy maitoon (ks. kohta 5.3). Näin ollen Norspanin käyttöä tulee välttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

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

4.8 Haittavaikutukset

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

Seuraavia haittavaikutuksia on esiintynyt:

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

<u>MedDRA-elinjärjestelmäokka</u>	<u>Hyvin yleiset</u> ($\geq 1/10$)	<u>Yleiset</u> ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	<u>Melko harvinaiset</u> ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)	<u>Harvinaiset</u> ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)	<u>Hyvin harvinaiset</u> ($< 1/10\,000$)	<u>Tuntematon</u> (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
<u>Immuunijärjestelmä</u>			Yliherkkyys	Anafylaktinen reaktio		Anafylaktoidinen reaktio
<u>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</u>		Ruokahaluttomuus		Nestehukka		

<u>Psyykkiset häiriöt</u>		Sekavuus Masentuneisuus Unettomuus Hermostuneisuus Ahdistuneisuus	Affektien labiilius Unihäiriöt Levottomuus Agitaatio Euforinen mieliala Aistiharhat Sukupuolivietin heikkeneminen Painajaiset Aggressiivisuus	Psykoottinen häiriö	Lääkeriippuvuus Mielialan vaihtelut	Depersonalisaatio
<u>Hermosto</u>	Päänsärky Huimaus Uneliaisuus	Vapina	Sedaatio Makujen muuttuminen Dysartria Hypestesia Muistin heikkeneminen Migreeni Pyörtyminen Epänormaali koordinaatio Keskittymisvaikeudet Parestesiat	Tasapainohäiriöt Puheen häiriöt	Tahattomat lihassupistukset	Kouristuskohtaukset
<u>Silmät</u>			Kuivasilmäisyys Näön hämärtyminen	Näköhäiriöt Silmäluomien turvotus Mioosi		
<u>Kuulo ja tasapainoelin</u>			Tinnitus Kierto huimaus		Korvakipu	
<u>Sydän</u>			Sydämentykytys Takykardia	Angina pectoris		
<u>Verisuonisto</u>			Hypotensio Verenkiertokollapsi Hypertensio Kasvojen punoitus	Vasodilataatio Ortostaattinen hypotensio		
<u>Hengityselimet, rintakehä ja välkarsina</u>		Hengenahdistus	Yskä Hengityksen vinkuminen Nikottelu	Hengityslama Hengitysvajaus Astman paheneminen Hyperventilaatio Nuha		
<u>Ruoansulatus-elimistö</u>	Ummetus Pahoinvointi Oksentelu	Vatsakipu Ripuli Dyspepsia Suun kuivuminen	Ilmavaivat	Nielemisvaikeudet Ileus		Divertikuliitti
<u>Maksa ja sappi</u>						Sappikivikohtaus
<u>Iho ja ihonalainen kudokset</u>	Kutina Punoitus	Ihottuma Hikoilu Eksanteema	Ihon kuivuus Nokkosihottuma Kosketusihottuma	Kasvojen turvotus	Märkärakkulat Vesikkelit	
<u>Luusto, lihakset ja sidekudos</u>		Lihashyökkäys	Lihaskipu Lihasspasmit			
<u>Munuaiset ja virtsatiet</u>			Virtsainkontinenssi Virtsampi Virtsantulon viipyminen			
<u>Sukupuolielimet</u>				Erektiohäiriö		

<u>ja rinnat</u>				Sukupuolitoimintojen häiriöt		
<u>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</u>	Kiinnityskohdan reaktiot ¹	Väsymys Asteniatilat Ääreisosien turvotus	Uupumus Korkea ruumiinlämpö Jäykkyytys Ödeema Vieroitusoireet Kiinnityskohdan dermatiitti* Rintakipu	Influenssan kaltaiset oireet		Vastasyntyneen lääkevieroitusoireyhtymä
<u>Tutkimukset</u>			ALAT-arvojen suureneminen Painon lasku			
<u>Vammat, myrkytykset ja toimenpidekomplikaatiot</u>			Tapaturmaiset vammat Kaatumiset			

* Joissakin tapauksissa esiintyi viivästyneitä paikallisia allergisia reaktioita, joihin liittyi voimakkaita tulehduksen merkkejä. Näissä tapauksissa Norspan-hoito tulee lopettaa.

¹ Sisältää kiinnityskohdan punoituksen, kiinnityskohdan turvotuksen, kiinnityskohdan kutinan ja kiinnityskohdan ihottuman.

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Oireet: Odotettavissa olevat oireet ovat samankaltaisia kuin muitakin sentraalisesti vaikuttavia kipulääkkeitä käytettäessä. Niitä ovat hengityslama, sedaatio, unisuus, pahoinvointi, oksentelu, kardiovaskulaarinen kollapsi ja voimakas mioosi.

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

Buprenorfiinin vaikutukset voidaan kumota spesifisellä opioidiantagonistilla kuten naloksonilla, vaikka naloksoni saattaakin kumota buprenorfiinin vaikutuksia vähemmän tehokkaasti kuin muut

myyopioidiagonistit. Jatkuva laskimoon annettava naloksonihoito aloitetaan tavanomaisilla annoksilla, mutta suuria annoksia saatetaan tarvita.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Analgeetit, opioidit, ATC-koodi: N02AE01

Buprenorfiini on osittainen opioidiagonisti, joka vaikuttaa myyopioidireseptoreihin. Sillä on myös antagonistista vaikutusta kappaopioidireseptoreihin.

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

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

5.2 Farmakokinetiikka

On näyttöä siitä, että aineella on enterohepaattista kiertoa.

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

Kustakin depotlaastarista vapautuu buprenorfiinia tasaiseen tahtiin enintään seitsemän päivän ajan. Vakaan tilan pitoisuudet saavutetaan toisen laastarin käyttöjakson aikana. Kun Norspan-laastari irrotetaan, elimistön buprenorfiinipitoisuudet pienenevät. Eliminaation puoliintumisajan keskiarvo on 31–45 tuntia.

Imeytyminen:

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

Kiinnityskohta:

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

Kun terveiden vapaaehtoisten iholle kiinnitettiin tutkimuksessa Norspan-laastareita toistuvasti samaan kohtaan, altistus lähes kaksinkertaistui, kun kiinnityskohta jätettiin lepäämään 14 päiväksi. Näin ollen

kiinnityskohtien vaihtelevuus on aiheellista, eikä samalle ihoalueelle saa kiinnittää uutta depotlaastaria ennen kuin vasta 3–4 viikon kuluttua edellisestä.

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

Jakautuminen:

Buprenorfiini sitoutuu plasman proteiineihin noin 96-prosenttisesti.

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

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

Biotransformaatio ja eliminaatio:

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

Norbuprenorfiini on buprenorfiinin ainoa tunnettu aktiivinen metaboliitti.

Buprenorfiinin vaikutus muiden lääkeaineiden farmakokinetiikkaan:

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

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

Geenitoksisuus

Tavanomaisten geenitoksisuustestien tulokset viittaavat siihen, että buprenorfiini ei ole geenitoksinen.

Karsinogeenisuus

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

Systeeminen toksisuus ja dermaalinen toksisuus

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Liimamatriksi (sisältää buprenorfiinia):

[(Z)-oktadek-9-en-1-yyli] (oleyylioleaatti),
povidoni K90,

4-oksopentaanihappo (levuliinihappo),

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

Liimamatriksi (ei sisällä buprenorfiinia):

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

Eri liimamatrikseja erottava kalvo:

poly(eteenitereftalaatti) – kalvo.

Taustakalvo:

poly(eteenitereftalaatti) – kuitukangas.

Suojakalvo (buprenorfiinia sisältävän liimamatriksin peittona laastarin etuosassa) (poistetaan ennen laastarin kiinnittämistä):

poly(eteenitereftalaatti) – silikonoitu kalvo, jonka toisella puolella alumiinipinnoite.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

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

Tai

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

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Älä käytä laastaria, jos sinetti on rikkoutunut.

Käytettyjen laastarien hävittäminen:

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

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Mundipharma Oy
Rajatorpantie 41B
01640 Vantaa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

15 mikrog/t: 31548
25 mikrog/t: 31549
30 mikrog/t: 31550
40 mikrog/t: 31551

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16.01.2017