ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Norspan 5 mikrogrami/stundā transdermāls plāksteris
Norspan 10 mikrogrami/stundā transdermāls plāksteris
Norspan 20 mikrogrami/stundā transdermāls plāksteris

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Norspan 5 mikrogrami/stundā transdermāls plāksteris:
Katrs transdermālais plāksteris satur 5 mg buprenorfīna *(buprenorphinum)*.
Virsma, kas satur aktīvo vielu, ir 6,25 cm^2.
Nominālais buprenorfīna atbrīvošanās ātrums ir 5 mikrogrami stundā (7 dienu laikā).

Norspan 10 mikrogrami/stundā transdermāls plāksteris:
Katrs transdermālais plāksteris satur 10 mg buprenorfīna *(buprenorphinum)*.
Virsma, kas satur aktīvo vielu, ir 12,5 cm^2.
Nominālais buprenorfīna atbrīvošanās ātrums ir 10 mikrogrami stundā (7 dienu laikā).

Norspan 20 mikrogrami/stundā transdermāls plāksteris:
Katrs transdermālais plāksteris satur 20 mg buprenorfīna *(buprenorphinum)*.
Virsma, kas satur aktīvo vielu, ir 25 cm^2.
Nominālais buprenorfīna atbrīvošanās ātrums ir 20 mikrogrami stundā (7 dienu laikā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Transdermāls plāksteris.

5 mikrogrami stundā: kvadrāta formas, bēšas krāsas plāksteris ar noapaļotiem stūriem un uzrakstu "Norspan 5 µg/h"
10 mikrogrami stundā: taisnstūra formas, bēšas krāsas plāksteris ar noapaļotiem stūriem un uzrakstu "Norspan 10 µg/h"
20 mikrogrami stundā: kvadrāta formas, bēšas krāsas plāksteris ar noapaļotiem stūriem un uzrakstu "Norspan 20 µg/h".

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Vidēji stipru neonkoloģisku sāpju ārstēšanai, kad adekvātas atsāpināšanas iegūšanai nepieciešams opioīds.

Norspan nav piemērots akūtu sāpju ārstēšanai.

Norspan indicēts pieaugušo ārstēšanai.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Norspan jālieto ik pēc 7 dienām.

Pacienti vecumā no 18 gadiem
Kā sākumdeva jālieto mazākā Norspan deva (Norspan 5 mikrogrami/stundā). Jāņem vērā gan pacienta iepriekšējā opioīdu lietošanas anamnēze (skatīt 4.5. apakšpunktu), gan pašreizējais pacienta vispārējais stāvoklis un slimības.

Devas pielāgošana
Uzsākot ārstēšanu ar Norspan, pēc vajadzības var būt nepieciešami īslaicīgas darbības papildu pretsāpju līdzekļi (skatīt. 4.5. apakšpunktu), līdz tiek sasniegta Norspan pretsāpju iedarbība.
Titrēšanas procesa laikā devu var pielāgot ik pēc 3 dienām (72 stundām). Pēc tam ir jāsaglabā 7 dienu dozēšanas intervāls.
Turpmāko devu palielināšanu var pielāgot, pamatojoties uz papildu pretsāpju līdzekļu nepieciešamību un plākstera iedarbību uz pacienta sāpēm.

Lai paaugstinātu devu un sasniegtu nepieciešamo pretsāpju efektu, pašreizējais plāksteris jānomaina ar lielāku plāksteri vai ar plāksteru kombināciju, kas uzlīmēti dažādās vietās. Nerekomendē lietot vairāk kā divus plāksterus vienlaicīgi, līdz maksimālajai kopējai Norspan devai 40 mikrogrami/stundā. Jaunu plāksteri nedrīkst uzklāt uz ādas tajā pašā vietā turpmākās 3 – 4 nedēļas (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pacienti ir rūpīgi un regulāri jāuzrauga, lai noteiktu optimālo devu un ārstēšanas ilgumu.

Ja nav adekvātas sāpju kontroles, jāapsver hiperalgēzijas iespēja, tolerance un pamatslimības progresēšana (skatīt 4.4. apakšpunktu). Var būt indicēta Norspan devas samazināšana vai Norspan terapijas pārtraukšana vai ārstēšanas pārskatīšana.

Citas opioīdu terapijas nomaiņa
Norspan var lietot kā citas opioīdu terapijas alternatīvu. Šādiem pacientiem terapija jāsāk ar mazāko pieejamo devu (Norspan 5 mikrogrami/stundā transdermālo plāksteri), kā arī devu pielāgošanas laikā nepieciešamības gadījumā jāturpina lietot īslaicīgas iedarbības papildu pretsāpju līdzekļi.

Pediatriskā populācija
Norspan drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecuma līdz 18 gadiem, līdz šim nav pieradīta. Dati nav pieejami.

Gados vecāki pacienti
Gados vecākiem cilvēkiem nav nepieciešama Norspan devu pielāgošana.

Nieru darbības traucējumi
Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav nepieciešama īpaša Norspan devu pielāgošana.

Aknu darbības traucējumi
Pacientiem ar viegliem vai vidējiem aknu darbības traucējumiem nav nepieciešama īpaša Norspan devu pielāgošana.

Buprenorfīns tiek metabolizēts aknās. Pacientiem ar traucētu aknu darbību var tikt ietekmēta tā iedarbības intensitāte un ilgums. Tāpēc šādi pacienti terapijas laikā ar Norspan ir rūpīgi jānovēro.
Norspan lietošanas laikā pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem buprenorfīns var uzkrāties organismā. Jāapsver alternatīvas terapijas iespēja, un Norspan šādiem pacientiem jālieto piesardzīgi, ja vispār lieto.

Lietošanas veids
Transdermālais plāksteris jālieto 7 dienas. Plāksteri nedrīkst sadalīt vai sagriezt gabalos.

Plākstera uzlikšana

Lai nodrošinātu efektīvu buprenorfīna atsāpinošo iedarbību un līdz minimumam samazinātu iespējamu ādas reakciju (skatīt 4.4. apakšpunktu), jāievēro šādi lietošanas norādījumi.

Norspan jālieto uz neiekaisušas, veselas augšdelma ārējās daļas ādas, krūšu kurvja augšējās daļas, muguras augšdaļas vai krūšu kurvja sāniem, bet ne uz ādas ar lielām rētām.
Norspan jālieto uz ādas vietā, kur pilnīgi vai gandrīz nav apmatojuma, bet, ja tādas vietas nav, mati jānogriež ar šķērēm, nevis jānoskuj.
Ja vieta, kur atradīsies plāksteris, jānotīra, to drīkst darīt tikai ar tīru ūdeni. Nedrīkst lietot ziepes, spirtu saturošus šķīdumus, eļļas, losjonus un abrazīvus līdzekļus. Ādai pirms plākstera uzlikšanas ir jābūt sausai. Norspan jāuzliek nekavējoties pēc izņemšanas no iepakojuma. Pēc tam jānoņem aizsargslānis un transdermālais plāksteris ar plaukstu stingri jāpiespiež pie ādas apmēram 30 sekundes, pārliecinoties, ka plāksteris ir piekļāvies pie ādas pilnīgi; īpaši jāpārliecinās, ka ir pielipušas malas. Ja plākstera malas sāk atlobīties, tās var pielīmēt ar piemērotu leikoplastu, nodrošinot 7 dienu lietošanas periodu.
Plāksteris jānēsā nepārtraukti 7 dienas. Plāksteri neietekmē iešana vannā, dušā vai peldēšanās. Ja plāksteris nokrīt, jāuzliek jauns un jānēsā 7 dienas.

Lietošanas ilgums

Norspan nekādā gadījumā nedrīkst nozīmēt ilgāk nekā absolūti nepieciešams. Ja, ņemot vērā slimības raksturu un smagumu, ir nepieciešama ilgstoša sāpju ārstēšana ar Norspan, jāveic rūpīga un regulāra uzraudzība (ja nepieciešams, ietverot arī ārstēšanas pārtraukumus), lai noteiktu, vai un cik lielā mērā ir nepieciešama turpmāka ārstēšana.

Lietošanas pārtraukšana

Pēc plākstera noņemšanas buprenorfīna koncentrācija asins serumā samazinās pamazām, tādējādi pretsāpju darbība kādu laiku saglabājas. Tas jāņem vērā, ja pēc Norspan lietošanas uzsāk terapiju ar kādu citu opioīdu. Parasti citu opioīdu lietošanu var uzsākt tikai 24 stundas pēc plākstera noņemšanas. Šobrīd pieejami ierobežoti dati par citu opioīdu sākumdevu pēc Norspan transdermālā plākstera lietošanas pārtraukšanas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pacienti ar drudzi vai pacienti, kas pakļauti ārēja siltuma ietekmei

Plākstera lietošanas laikā pacientiem jāiesaka nepakļaut vietu, kur uzlikts plāksteris, ārēja siltuma avotu (piem., sildošo spilvenu, elektrisko segu, termoforu, sildošu lampu, saunas, karstas vannas, sildošas ūdens gultas u.c.) ietekmei, jo tas var paātrināt buprenorfīna uzsūkšanos no plākstera. Ārstējot pacientus ar drudzi, jāņem vērā, ka arī drudzis var paātrināt uzsūkšanos un palielināt buprenorfīna koncentrāciju plazmā un tādējādi paaugstināt risku attīstīties opioīdu blakusparādībām.

4.3. Kontrindikācijas

Norspan ir kontrindicēts:
- pacientiem ar paaugstinātu jutību pret buprenorfīnu vai jebkuru no palīgvielām (skatīt 6.1. apakšpunktu),
- no opioīdiem atkarīgiem pacientiem un pēc ārstēšanas ar narkotiskām zālēm atcelšanas,
- stāvokļos, kad elpošanas centrs un tā funkcijas ir smagi traucētas vai var tādas kļūt,
- pacientiem, kas lieto MAO inhibitorus vai ir tos lietojuši pēdējo divu nedēļu laikā (skatīt 4.5. apakšpunktu),
- pacientiem ar *myasthenia gravis*,
- pacientiem ar alkohola pārdozēšanas izraisītu psihozi *(delirium tremens)*.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Norspan īpaši piesardzīgi jālieto pacientiem ar:
- elpošanas nomākumu,

- CNS nomācošu līdzekļu vienlaicīgu lietošanu (skatīt zemāk un 4.5. apakšpunktu),
- serotonīnerģisku līdzekļu lietošanu (skatīt zemāk un 4.5. apakšpunktu),
- psiholoģisku atkarību, ļaunprātīgu lietošanu un alkohola vai narkotisko vielu pārmērīgu lietošanu anamnēzē (skatīt zemāk),
- miega apnoju,
- akūtu alkohola intoksikāciju,
- galvas traumu, intrakraniāliem bojājumiem vai paaugstinātu intrakraniālo spiedienu, neskaidras izcelsmes apziņas traucējumiem,
- smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.2. apakšpunktu),
- aizcietējumiem.

Elpošanas nomākums
Buprenorfīna lietošana ir saistīta ar ievērojamu elpošanas nomākumu, sevišķi ievadot to intravenozi. Ir bijuši vairāki nāves gadījumi pārdozēšanas dēļ, kad narkomāni intravenozi lietojuši buprenorfīnu, parasti vienlaikus ar benzodiazepīniem. Ir ziņots par nāves iestāšanos pēc pārdozēšanas, lietojot etanolu un benzodiazepīnu kombinācijā ar buprenorfīnu (skatīt 4.9.apakšpunktu). Jāievēro piesardzība, parakstot Norspan pacientiem, par kuriem ir zināms vai ir aizdomas, ka viņiem ir problēmas ar narkotiku vai alkohola lietošanu vai nopietnas psihiskas slimības.
Vienlaicīga tādu opioīdu, kā buprenorfīns, un sedatīvo zāļu, piemēram, benzodiazepīnu vai līdzīgu zāļu, lietošana var izraisīt sedāciju, elpošanas nomākumu, komu un nāvi. Šo risku dēļ, šīs sedatīvās zāles vienlaicīgi var nozīmēt tikai pacientiem, kuriem cita alternatīva ārstēšana nav iespējama. Ja ir pieņemts lēmums nozīmēt buprenorfīnu vienlaicīgi ar sedatīviem līdzekļiem, jālieto mazākā efektīvā deva un pēc iespējas īsāku laiku.

Pacienti rūpīgi jānovēro, vai nerodas elpošanas nomākuma un sedācijas pazīmes un simptomi. Tāpēc ir stingri ieteicams informēt pacientus un viņu aprūpētājus par šiem simptomiem (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Serotonīna sindroms
Norspan vienlaicīga lietošana ar citiem serotonīnerģiskiem līdzekļiem, tādiem kā MAO inhibitori, selektīvie serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitori (SSAI), serotonīna norepinefrīna atpakaļsaistīšanas inhibitori (SSNAI) vai tricikliskie antidepresanti, var izraisīt serotonīna sindromu, kas ir potenciāli dzīvībai bīstams stāvoklis (skatīt 4.5. apakšpunktu). Ja vienlaicīga ārstēšana ar citiem serotonīnerģiskajiem līdzekļiem ir klīniski pamatota, ieteicama pacienta rūpīga novērošana, īpaši ārstēšanas sākumā un devas palielināšanas laikā.
Serotonīna sindroma simptomi var būt psihiskā stāvokļa izmaiņas, veģetatīvā nestabilitāte, neiromuskulāras patoloģijas un/vai kuņģa-zarnu trakta simptomi.
Ja ir aizdomas par serotonīna sindromu, atkarībā no simptomu smaguma pakāpes jāapsver devas samazināšana vai terapijas pārtraukšana.

Buprenorfīns ir μ-opioīdu agonists, kas darbojas kā pilnīgs pretsāpju agonists un kā daļējs agonists attiecībā uz elpošanas nomākšanas īpašībām (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ilgstošas ārstēšanas ietekme un tolerance
Visiem pacientiem, atkārtoti ievadot opioīdus, var attīstīties tolerance pret pretsāpju iedarbību, hiperalgēzija, fiziska atkarība un psiholoģiska atkarība, bet nepilnīga tolerance veidojas pret dažām blakusparādībām, piemēram, opioīdu izraisītu aizcietējumu. Ir ziņots, ka īpaši pacientiem ar hroniskām neonkoloģiskām sāpēm, ilgstošas ārstēšanas ar opioīdiem dēļ var nebūt nozīmīga sāpju intensitātes mazināšanās. Recepšu atjaunošanas laikā ieteicams regulāri atkārtoti novērtēt Norspan lietošanas turpināšanas piemērotību pacientiem. Ja tiek nolemts, ka terapijas turpināšana nav piemērota, ir jāpiemēro pakāpeniska devas samazināšana, lai novērstu abstinences simptomus.

Opioīdu lietošanas traucējumi (pārmērīga lietošana un atkarība)
Atkārtota Norspan lietošana var radīt opioīdu lietošanas traucējumus (Opioid Use Disorder — OUD). Pārmērīga vai tīša Norspan nepareiza lietošana var izraisīt pārdozēšanu un/vai nāvi. OUD attīstības risks palielinās pacientiem ar personisku vai ģimenes (vecāku vai brāļu/māsu) anamnēzi saistībā ar vielas lietošanas traucējumiem (ieskaitot alkohola lietošanas traucējumus), pašreizējiem tabakas

lietotājiem vai pacientiem ar citiem psihiskās veselības traucējumiem anamnēzē (piemēram, smagu depresiju, trauksmi un personības traucējumiem). Pacienti, kuri tiek ārstēti ar opioīdu preparātiem, jāuzrauga, vai nerodas OUD pazīmes, piemēram, narkomāniem raksturīga uzvedība (piemēram, pārāk ātri pieprasījumi pēc atkārtotas zāļu izrakstīšanas), īpaši pacientiem ar paaugstinātu risku. Tas attiecas arī uz opioīdu un psihoaktīvu zāļu (piemēram, benzodiazepīnu) vienlaicīgu pārskatīšanu. Ja pacientam ir OUD pazīmes un simptomi, jāapsver konsultācija ar atkarību speciālistu. Ja ir jāpārtrauc opioīdu lietošana, skatīt 4.4. apakšpunktu "Ilgstošas ārstēšanas ietekme un tolerance".

Atcelšanas sindroms
Pēc terapijas pēkšņas pārtraukšanas var rasties atcelšanas sindroms. Atcelšanas sindroms (abstinences sindroms) parasti ir viegls, sākas pēc 2 dienām un var ilgt līdz 2 nedēļām. Atcelšanas simptomi ir uzbudinājums, trauksme, nervozitāte, bezmiegs, hiperkinēzija, trīce un kuņģa-zarnu trakta traucējumi. Ja pacientam vairs nav nepieciešama buprenorfīna terapija, ieteicams devu samazināt pakāpeniski, lai novērstu abstinences simptomus. Buprenorfīna ievadīšana personām, kuras ir fiziski atkarīgas no pilnīgiem μ-opioīdu agonistiem, var izraisīt abstinences sindromu atkarībā no fiziskās atkarības līmeņa un buprenorfīna lietošanas laika un devas.

Ar miegu saistīti elpošanas traucējumi
Opioīdi var izraisīt ar miegu saistītus elpošanas traucējumus, ieskaitot centrālo miega apnoju (CMA) un ar miegu saistītu hipoksēmiju. Opioīdu lietošana palielina CMA rašanās risku atkarībā no devas. Apsvērt iespēju CMA pacientiem samazināt kopējo opioīdu devu.

Ādas reakcijas lietošanas vietā
Lai samazinātu ādas reakciju risku lietošanas vietā, ir svarīgi ievērot norādījumus par devām (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Reakcijas lietošanas vietā, lietojot Norspan, parasti izpaužas kā viegls vai mērens ādas iekaisums (kontaktdermatīts), un to tipiskā izpausme ir eritēma, tūska, nieze, izsitumi, nelieli pūšļi (pūslīši) un sāpīga/dedzinoša sajūta lietošanas vietā. Visbiežāk cēlonis ir ādas kairinājums (kairinošs kontaktdermatīts), un šīs reakcijas spontāni izzūd pēc Norspan plākstera noņemšanas.

Pacienti un viņu aprūpētāji ir attiecīgi jāinstruē uzraudzīt aplikācijas vietas, lai atklātu šādas reakcijas. Ja ir aizdomas par alerģisku kontaktdermatītu, jāveic atbilstošas diagnostiskas procedūras, lai noteiktu, vai ir notikusi sensibilizācija, un tās patieso cēloni (buprenorfīns un/vai citas plākstera sastāvdaļas).

Tā kā CYP3A4 inhibitori var palielināt buprenorfīna koncentrācijas plazmā (skatīt 4.5. apakšpunktu), pacientiem, kas tiek ārstēti ar CYP3A4 inhibitoriem, Norspan deva jātitrē uzmanīgi, jo šiem pacientiem var būt pietiekama mazāka deva.

Norspan nav ieteicams lietot sāpju mazināšanai tūlītējā pēcoperācijas periodā vai citās situācijās, kam raksturīgs šaurs terapeitiskais indekss vai strauji mainīga vajadzība pēc pretsāpju līdzekļiem.

Buprenorfīns var pazemināt krampju slieksni pacientiem ar krampju lēkmēm anamnēzē.

Stiprs drudzis var palielināt buprenorfīna uzsūkšanos no Norspan transdermālajiem plāksteriem.

Lietojot buprenorfīnu, ir novērots, ka cilvēkiem tas rada ierobežotu eiforisku iedarbību. Tas var izraisīt medikamenta ļaunprātīgu lietošanu.

Endokrīnā sistēma
Opioīdi var ietekmēt hipotalāma-hipofīzes-virsnieru dziedzeru vai gonādu asi. Dažas izmaiņas, ko var novērot, ietver prolaktīna līmeņa paaugstināšanos serumā un kortizola un testosterona līmeņa pazeminināšanos plazmā. Šīs hormonālās izmaiņas var izpausties klīniskos simptomos.

Norspan nedrīkst lietot lielākās devās nekā noteikts.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Citu aktīvo vielu iedarbība uz buprenorfīna farmakokinētiku

Buprenorfīna vielmaiņa galvenokārt notiek glikuronēšanas ceļā un mazākā mērā (apmēram 30%) ar CYP3A4. Vienlaicīga terapija ar CYP3A4 inhibitoriem var izraisīt buprenorfīna koncentrācijas pieaugumu plazmā un pastiprināt tā iedarbību.

Pētījumi ar CYP3A4 inhibitoru ketokonazolu neradīja klīniski nozīmīgu buprenorfīna vidējās maksimālās (C_{max}) vai kopējās (AUC) ekspozīcijas palielināšanos pēc Norspan lietošanas kopā ar ketokonazolu, salīdzinot ar Norspan vienu pašu.

Mijiedarbība starp buprenorfīnu un CYP3A4 enzīmu induktoriem nav pētīta. Vienlaicīga Norspan un enzīmu induktoru (piem., fenobarbitāla, karbamazepīna, fenitoīna un rifampicīna) lietošana var paātrināt medikamenta vielmaiņu, kas var samazināt Norspan efektivitāti.
Daži vispārējās anestēzijas līdzekļi (piem., halotāns) un citas zāles, kas samazina aknu asinsrites plūsmu, var samazināt buprenorfīna eliminācijas ātrumu aknās.

Farmakodinamiskā mijiedarbība

Norspan nedrīkst lietot, ja pacients vienlaicīgi lieto vai pēdējo 2 nedēļu laikā ir lietojis MAO inhibitorus (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Norspan jālieto uzmanīgi, ja to lieto kopā ar:
Serotonīnerģiskiem līdzekļiem, piemēram, MAO inhibitoriem, selektīviem serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitoriem (SSAI), serotonīna norepinefrīna atpakaļsaistīšanas inhibitoriem (SSNAI) vai tricikliskajiem antidepresantiem, jo palielinās serotonīna sindroma, potenciāli dzīvībai bīstama stāvokļa, risks (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Citiem centrālo nervu sistēmu nomācošiem līdzekļiem: citiem opioīdu atvasinājumiem (pretsāpju un pretklepus līdzekļiem, kas satur, piem., morfīnu, dekstropropoksifēnu, kodeīnu, dekstrometorfānu vai noskapīnu), noteiktiem antidepresantiem, sedatīviem H1 receptoru antagonistiem, alkoholu, nomierinošiem līdzekļiem, neiroleptiķiem, klonidīnu un tam līdzīgām vielām. Šo zāļu un Norspan vienlaicīga lietošana paaugstina CNS nomākumu.

Sedatīvo līdzekļu, piemēram, benzodiazepīnu vai līdzīgu zāļu, vienlaicīga lietošana var paaugstināt sedācijas, elpošanas nomākuma, komas un nāves risku, jo tiek izraisīta papildu CNS nomācošā iedarbība. Vienlaicīgas lietošanas devai un ilgumam ir jābūt ierobežotam (skatīt 4.4. apakšpunktu). Šādi līdzekļi ir sedatīvi vai miega līdzekļi, vispārējās anestēzijas līdzekļi, citi opioīdu pretsāpju līdzekļi, fenotiazīni, centrālas darbības pretvemšanas līdzekļi un alkohols.

Analgētiskās devās buprenorfīns darbojas kā pilnīgs mī receptoru agonists. Norspan klīniskajos pētījumos pacienti, kuri saņēma pilnīgus mī receptoru agonistu opioīdus, (līdz 90 mg perorāla morfīna vai perorālā morfīna ekvivalentu dienā), nomainīja tos uz Norspan. Netika novērots, ka, nomainot sākotnējo opioīdu uz Norspan, rodas abstinences vai opioīdu atcelšanas sindroms (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Nav datu par Norspan lietošanu grūtniecēm vai tie ir ierobežoti. Pētījumi ar dzīvniekiem ir pierādījuši reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkam nav zināms.
Buprenorfīns šķērso placentu, un pēc intrauterīnas ekspozīcijas buprenorfīnu un tā aktīvo metabolītu norbuprenorfīnu var noteikt jaundzimušā serumā, urīnā un mekonijā.

Grūtniecības beigās lielas buprenorfīna devas pat pēc īsa ievadīšanas perioda jaundzimušajam var izraisīt elpošanas nomākumu. Ilgstoša buprenorfīna lietošana grūtniecības laikā jaundzimušajam var radīt opioīdu atcelšanas sindromu. Tāpēc Norspan nedrīkst lietot grūtniecības laikā un sievietes reproduktīvā vecumā, kuras nelieto efektīvu kontracepciju, ja vien iespējamais ieguvums neatsver iespējamo risku auglim.

Barošana ar krūti

Buprenorfīns izdalās cilvēka pienā. Pētījumi ar žurkām ir pieradījuši, ka buprenorfīns var kavēt laktāciju. Pieejamie farmakodinamikas/toksikoloģijas dati par dzīvniekiem liecina, ka buprenorfīns izdalās pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nevar izslēgt risku jaundzimušajam/zīdaiņiem. Barošanas ar krūti periodā Norspan jālieto piesardzīgi.

Fertilitāte

Nav pieejami dati par buprenorfīna ietekmi uz cilvēka fertilitāti. Fertilitātes un agrīnās embrionālās attīstības pētījumā netika novērota ietekme uz reproduktivitātes rādītājiem žurku tēviņiem vai mātītēm (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Norspan būtiski ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pat tad, ja to lieto atbilstoši instrukcijām, Norspan var ietekmēt pacienta reakcijas tādā mērā, ka var tikt traucēta satiksmes drošība un spēja apkalpot mehānismus. Tas jo īpaši attiecas uz ārstēšanas sākumu un ja Norspan lieto vienlaicīgi ar citām centrālas darbības vielām, ieskaitot alkoholu, trankvilizatorus, sedatīvus un miega līdzekļus. Individuālas rekomendācijas jāsniedz ārstam. Pacientam, kuram ir stabila noteikta zāļu deva, nav obligāts aizliegums vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.
Pacienti, kuriem ir blakusparādības (piem., reibonis, miegainība, neskaidra redze) uzsākot terapiju vai palielinot devu, nedrīkst vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus vismaz 24 stundas pēc plākstera noņemšanas.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Nopietnās blakusparādības, kas saistītas ar Norspan lietošanu, ir līdzīgas tām, ko novēro citu opioīdu lietošanas laikā, ieskaitot elpošanas nomākumu (īpaši lietojot kopā ar citām CNS nomācošām vielām) un hipotensiju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību sastopamības sadalījums:
Ļoti bieži (≥1/10), bieži (≥1/00, <1/10), retāk (≥1/1000, <1/100), reti (≥1/10 000, <1/1000), ļoti reti <1/10 000, nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži (≥1/10)	Bieži (≥1/100, <1/10)	Retāk (≥1/1000, <1/100)	Reti (≥1/10,000, <1/1000)	Ļoti reti (<1/10,000)	Nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)
Imūnās sistēmas traucējumi			Paaugstināta jutība	Anafilaktiska reakcija		Anafilaktoīda reakcija
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Anoreksija		Dehidratācija		
Psihiskie traucējumi		Apjukums Depresija Bezmiegs Nervozitāte Trauksme	Afekta labilitāte Miega traucējumi Nemiers Uzbudinājums Eiforisks garastāvoklis	Psihotiski traucējumi	Zāļu atkarība (skatīt 4.4. apakšpunktu) Garastāvok	Depersonalizācija

			Halucinācijas Samazināts libido Nakts murgi Agresija		ļa svārstības	
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes Reibonis Miegainība	Tremors	Sedācija Garšas sajūtas izmaiņas Dizartrija Samazināta jušana (hipoestēzija) Atmiņas traucējumi Migrēna Ģībonis Koordinācijas traucējumi Uzmanības traucējumi Parestēzija	Līdzsvara traucējumi Runas traucējumi	Patvaļīgas muskuļu kontrakcija s	Krampji Miega apnojas sindroms Hiperalgēzija
Acu bojājumi			Acu sausums Neskaidra redze	Redzes traucējumi Acu plakstiņu tūska Mioze		
Ausu un labirinta bojājumi			Troksnis ausīs Reibonis (vertigo)		Sāpes ausīs	
Sirds funkcijas traucējumi			Sirdsklauves Tahikardija	Stenokardija		
Asinsvadu sistēmas traucējumi			Hipotensija Asinsrites kolapss Hipertensija Pietvīkums	Vazodilatācija Ortostatiska hipotensija		
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Dispnoja	Klepus Sēkšana Žagas	Elpošanas nomākums Elpošanas mazspēja Astmas paasinājums Hiperventilācija Rinīts		
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Aizcietējums Slikta dūša Vemšana	Vēdersāpes Caureja Dispepsija Sausums mutē	Flatulence	Disfāgija Ileuss		Divertikulīts
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi						Žultsceļu kolikas
Ādas un zemādas audu bojājumi	Nieze Eritēma	Izsitumi Svīšana Eksantēma	Sausa āda Nātrene	Sejas tūska	Pustulas Vezikulas	Kontaktdermatīts Ādas krāsas maiņa uzklāšanas vietā
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Muskuļu vājums	Sāpes muskuļos Muskuļu spazmas			

Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi			Urīna nesaturēšana Urīna retence Grūtības uzsākt urinēšanu			.
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības				Erektilā disfunkcija Seksuālā disfunkcija		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ādas reakcija plākstera uzlikšanas vietā[1]	Nogurums Astēnija Perifēra tūska	Nogurums Pireksija Drebuļi Tūska Zāļu atcelšanas sindroms Sāpes krūtīs	Gripai līdzīga slimība		Zāļu atcelšanas sindroms jaundzimušajiem Zāļu tolerance
Izmeklējumi			Alanīna aminotransferāzes aktivitātes pieaugums Ķermeņa masas samazināšanās			
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas			Nejauša trauma Kritiens			

[1]Ietver izplatītas kontaktdermatīta (kairinoša vai alerģiska) pazīmes un simptomus: eritēmu, tūsku, niezi, izsitumus, pūslīšus, sāpīgu/dedzinošu sajūtu lietošanas vietā.
*Dažos gadījumos radās aizkavētas lokālas alerģiskas reakcijas (alerģisks kontaktdermatīts) ar izteiktām iekaisuma pazīmēm. Pacientiem ar trauslu ādu plākstera noņemšanas laikā ir iespējamas arī mehāniskas traumas (piemēram, plēstas brūces). Hronisks iekaisums var izraisīt ilgstošas sekas, piemēram, pēciekaisuma hiper- un hipopigmentāciju, kā arī sausus un biezus, zvīņainus ādas bojājumus, kas var ļoti līdzināties rētām. Šādos gadījumos ārstēšana ar Norspan ir jāpārtrauc (skatīt 4.3 un 4.4. apakšpunktu).

Buprenorfīnam piemīt zems fiziskas atkarības risks. Pēc Norspan lietošanas pārtraukšanas atcelšanas simptomu rašanās ir maz ticama. Tas varētu būt tādēļ, ka buprenorfīns ļoti lēni atdalās no opioīdu receptoriem un buprenorfīna koncentrācija plazmā samazinās pamazām (parasti 30 stundu laikā pēc pēdējā plākstera noņemšanas). Tomēr pēc ilgstošas Norspan lietošanas nevar pilnībā izslēgt atcelšanas simptomus, kas ir līdzīgi tiem, kas rodas opioīdu lietošanas pārtraukšanas laikā. Atcelšanas simptomi ietver uzbudinājumu, trauksmi, nervozitāti, bezmiegu, hiperkinēziju, tremoru un kuņģa-zarnu trakta traucējumus.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām
Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā. Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv

4.9. Pārdozēšana

Simptomi
Simptomi ir līdzīgi citu centrālas darbības pretsāpju līdzekļu pārdozēšanas simptomiem. Šie simptomi var ietvert elpošanas nomākumu, tai skaitā apnoju, sedāciju, miegainību, sliktu dūšu, vemšanu, asinsrites kolapsu un izteiktu miozi.

Ārstēšana

Noņemt visus plāksterus no pacienta ādas. Nodrošināt un saglabāt pacientam brīvus elpceļus, pēc indikācijām veikt elpināšanu vai elpošanas funkciju uzraudzīšanu, saglabāt adekvātu pacienta ķermeņa temperatūru un šķidruma līdzsvaru. Pēc indikācijām jāveic skābekļa inhalācija, šķīdumu vai vazopresoro vielu infūzija vai citu līdzekļu pielietošana, kas palīdz pacientam.
Specifisks opioīdu antagonists, piemēram, naloksons, var mainīt buprenorfīna iedarbību, lai gan naloksons var būt mazāk efektīvs buprenorfīna iedarbības novēršanā nekā citi μ-opioīdu agonisti. Ārstēšana ar nepārtrauktu intravenozu naloksona ievadīšanu jāsāk ar parastajām devām, bet var būt nepieciešamas lielas devas.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Pretsāpju līdzekļi, opioīdi.
ATĶ kods: N02AE01

Buprenorfīns ir μ opioīdu agonists, kas darbojas kā pilnīgs agonists attiecībā uz analgēziju un kā daļējs agonists attiecībā uz elpošanu nomācošajām īpašībām.Tam ir arī antagoniska iedarbība uz kappa opioīdu receptoriem.

Citi farmakoloģiskie efekti
Pētījumi *in vitro* un ar dzīvniekiem liecina par dažādu dabisko opioīdu, piemēram, morfīna, ietekmi uz imūnsistēmas sastāvdaļām; šo atražu klīniskā nozīme nav zināma. Nav zināms, vai daļēji sintētiskajam opioīdam buprenorfīnam ir morfīnam līdzīga imunoloģiskā iedarbība.

Tāpat kā citiem opioīdu pretsāpju līdzekļiem, buprenorfīnam piemīt potenciāls elpošanas nomākuma risks. Tomēr pierādījumi liecina, ka buprenorfīns ir daļējs agonists attiecībā uz elpošanu nomācošo aktivitāti, un ir ziņots par ‘griestu efektu’ pēc intravenozām devām, kas lielākas par 2 μg/kg. Lietojot transdermālo preparātu terapeitiskās devās [līdz 40 μg/h], elpošanas nomākums ir reta parādība.

Efektivitāte ir pierādīta septiņos pivotālos III fāzes pētījumos, kas ilga līdz pat 12 nedēļām, pacientiem ar dažādu etioloģiju neļaundabīgām sāpēm. Tie bija pacienti ar mērenām un stiprām osteoartrīta un muguras sāpēm. Norspan uzrādīja klīniski nozīmīgu sāpju mazināšanos (aptuveni 3 balles pēc BS-11 skalas) un ievērojami labāku sāpju kontroli, salīdzinot ar placebo grupu.

Tika veikts arī ilgtermiņa, atvērts pagarinājuma pētījums pacientiem (n=384) ar neļaundabīgām sāpēm. Ar pastāvīgo devu 63% pacientiem tika saglabāta sāpju kontrole 6 mēnešus, 39% pacientu – 12 mēnešus, 13% pacientu – 18 mēnešus un 6% pacientu – 21 mēnesi. Aptuveni 17% pacientu stabilizētā deva bija 5 mg, 35% pacientu – 10 mg un 48% pacientu – 20 mg.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Ir pierādījumi par enterohepātisku recirkulāciju.

Pētījumi ar grūsnām un negrūsnām žurkām ir parādījuši, ka buprenorfīns šķērso hematoencefalisko un placentāro barjeru. Koncentrācija smadzenēs (tikai neizmainītais buprenorfīns) pēc parenterālas ievadīšanas bija 2-3 reizes augstāka nekā pēc perorālas lietošanas. Pēc intramuskulāras vai perorālas

buprenorfīna lietošanas tas šķietami uzkrājas augļa gastrointestinālā trakta lūmenā – iespējams, biliārās ekskrēcijas dēļ, jo enterohepātiskā cirkulācija nav pilnībā attīstījusies.
Katrs plāksteris nodrošina vienmērīgu buprenorfīna izdalīšanu līdz pat septiņām dienām. Līdzsvara stāvoklis tiek sasniegts pirmās aplikācijas laikā. Pēc Norspan plākstera noņemšanas buprenorfīna koncentrācija sākotnēji samazinās par aptuveni 50% 12 stundu laikā. Pēc tam tika ziņots, ka vidējais eliminācijas pusperiods ir no 30 līdz 45 stundām.

Uzsūkšanās

Pēc Norspan plākstera uzlikšanas buprenorfīns difundē caur ādu. Klīniskajos farmakoloģijas pētījumos vidējais laiks, lai Norspan 10 mikrogrami/stundā sasniegtu nosakāmo buprenorfīna koncentrāciju (25 pikogrami/ml), bija aptuveni 17 stundas. Reziduālā buprenorfīna daudzuma analīze plāksteros pēc 7 dienu lietošanas uzrāda 15% no sākotnējās devas. Pētījums par biopieejamību attiecībā uz intravenozu lietošanu apstiprina, ka šis daudzums tiek absorbēts sistēmiski. Buprenorfīna koncentrācija saglabājas relatīvi nemainīga plākstera 7 dienu lietošanas laikā.

Aplikācijas vieta

Pētījumi ar veseliem cilvēkiem parādīja, ka Norspan farmakokinētiskais profils ir līdzīgs, ja plāksteris tiek līmēts uz augšdelma ārējās virsmas, krūškurvja augšējās daļas, muguras augšējās daļas vai krūškurvja sānos (vidējā aksilārā līnija, 5. ribstarpa). Absorbcija nedaudz atšķiras atkarībā no aplikācijas vietas, un iedarbība ir aptuveni par 26% lielāka, kad plāksteris tiek aplicēts uz muguras augšējās daļas, salīdzinot ar aplikācijas vietu krūškurvja sānos.

Pētījumā ar veseliem cilvēkiem, kuriem Norspan atkārtoti ar 14 dienu pārtraukumu aplicēja vienā un tajā pašā vietā, tika novērota gandrīz divkāršota iedarbība. Šī iemesla dēļ ieteicams mainīt aplikācijas vietas, un jaunu plāksteri nedrīkst uzklāt uz ādas tajā pašā vietā 3-4 nedēļas.

Pētījumā ar veseliem cilvēkiem sildoša spilventiņa uzlikšana tieši uz transdermālā plākstera izraisīja pārejošu buprenorfīna koncentrācijas palielināšanos asinīs par 26-55%. Koncentrācija normalizējās 5 stundu laikā pēc spilventiņa noņemšanas. Šī iemesla dēļ nav ieteicama siltuma avotu (piemēram, termofora, sildoša spilventiņa, elektriskās segas) uzlikšana tieši uz plākstera. Sildoša spilventiņa uzlikšana Norspan vietā tūlīt pēc plākstera noņemšanas neietekmē uzsūkšanos no ādas.

Izkliede

Aptuveni 96% buprenorfīna saistās ar plazmas proteīniem.

Pētījumi ar intravenozo buprenorfīnu liecina par lielu izkliedes tilpumu, kas norāda uz plašu buprenorfīna izkliedi. Pētījumā par buprenorfīna intravenozu ievadīšanu veseliem cilvēkiem izkliedes tilpums līdzsvara stāvoklī bija 430 l, atspoguļojot aktīvās vielas lielo izkliedes tilpumu un lipofilitāti.

Pēc intravenozas ievadīšanas buprenorfīns un tā metabolīti izdalās žultī un dažu minūšu laikā izplatās cerebrospinālajā šķidrumā. Buprenorfīna koncentrācija cerebrospinālajā šķidrumā ir aptuveni 15%-25% no esošās koncentrācijas plazmā.

Biotransformācija un eliminācija

Buprenorfīna metabolisms ādā pēc Norspan aplikācijas ir nenozīmīgs. Pēc transdermālas lietošanas buprenorfīns metabolizējas aknās ar sekojošu ekskrēciju ar žulti un šķīstošo metabolītu izdalīšanos caur nierēm. Metabolisma procesā aknās izmantojot CYP3A4 un UGT1A1/1A3 enzīmus, rodas divi primārie metabolīti – norbuprenorfīns un buprenorfīna 3-O-glikuronīds. Pirms eliminācijas notiek norbuprenorfīna glikuronizācija. Buprenorfīns tiek izvadīts arī ar fēcēm. Pētījumā ar pacientiem pēcoperācijas periodā kopējā buprenorfīna eliminācija bija aptuveni 55 l/h.

Norbuprenorfīns ir vienīgais zināmais buprenorfīna aktīvais metabolīts.

Buprenorfīna ietekme uz citu aktīvo vielu farmakokinētiku

Pamatojoties uz *in vitro* pētījumiem ar cilvēka mikrosomām un hepatocītiem, buprenorfīnam nav spējas inhibēt metabolismu, ko katalizē CYP450 enzīmi CYP1A2, CYP2A6 un CYP3A4 koncentrācijās, kas iegūtas, izmantojot Norspan 20 mkg/h transdermālo plāksteri. Ietekme uz CYP2C8, CYP2C9 un CYP2C19 katalizēto metabolismu nav pētīta.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Reproduktīvā un attīstības toksicitāte

Netika novērota ietekme uz fertilitāti un vispārējo reproduktīvo spēju žurkām, kas saņēma buprenorfīnu. Embriofetālās attīstības toksicitātes pētījumos ar žurkām un trušiem, kas saņēma buprenorfīnu, nenovēroja toksisku ietekmi uz embriju. Žurkām buprenorfīna pre- un postnatālās toksicitātes pētījumā tika konstatēta mazuļu mirstība, samazināta mazuļu ķermeņa masa un vienlaikus mātes barības patēriņš un klīniskās pazīmes.

Genotoksicitāte

Standarta genotoksicitātes testu kopums norādīja, ka buprenorfīns nav genotoksisks.

Kancerogenitāte

Ilgtermiņa pētījumos uz žurkām un pelēm netika konstatēts kancerogēns potenciāls cilvēkiem.

Sistēmiskā toksicitāte un ādas toksicitāte

Vienreizējas un atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar žurkām, trušiem, jūrascūciņām, suņiem un pundurcūciņām Norspan izraisīja minimālas sistēmiskas blakusparādības vai tās neizraisīja, bet ādas kairinājums bija vērojams visām pārbaudītajām sugām.
Pieejamie toksikoloģiskie dati neliecināja par transdermālo plāksteru palīgvielu sensibilizācijas potenciālu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Adhezīvā matrica (satur buprenorfīnu):
[(Z)-oktadek-9-en-1-il] (oleiloleāts),
Povidons K90,
4-oksopentānskābe, (levulīnskābe)
Poli[akrilskābes ko-butilakrilāt-ko-(2-etilheksil)akrilāt-kovinilacetāts] (5:15:75:5), ar šķērssaitēm (Duro Tak 387-2054)

Adhezīvā matrica (bez buprenorfīna):
Poliakrilskābes ko-butilakrilāt-ko-(2-etilheksil) akrilāt-ko-vinilacetāts] (5:15:75:5), bez šķērssaitēm (Duro Tak 387-2051)

Atdalošā folija starp adhezīvo matricu ar un bez buprenorfīna:
poli(etilēna tereftalāts) - folija.

Aizmugurējais slānis:
poli(etilēna tereftalāts) – audums.

Noņemamais aizsargslānis (priekšpusē aizklāj adhezīvo matricu, kas satur buprenorfīnu) (jānoņem pirms plākstera uzlikšanas):
poli(etilēna tereftalāts) – folija, silikonizēta, no vienas puses pārklāta ar alumīniju.

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25ºC.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Aizzīmogots, bērniem neatverams iepakojums; tas sastāv no identiskiem termiski noslēdzama lamināta augšējā un apakšējā slāņiem, kas sastāv (no ārpuses uz iekšpusi) no papīra, PET, polietilēna kopolimēra uz polietilēna bāzes, alumīnija un poli (akrilskābes koetilēna).

Iepakojumos, kas satur 1, 2, 3, 4, 5, 8, 10, 12 transdermālos plāksterus.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Plāksteri nedrīkst lietot, ja iepakojums ir bojāts.

Iznīcināšana pēc lietošanas:
Mainot plāksteri, izlietotais plāksteris ir jānoņem, jāsaloka ar adhezīvo virsmu uz iekšpusi un jāiznīcina drošā, bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Mundipharma Ges.m.b.H,
Wiedner Gürtel 13
Turm 24, OG 15
1100 Wienna
Austrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

Norspan 5 mikrogrami/stundā: 08-0176
Norspan 10 mikrogrami/stundā: 08-0177
Norspan 20 mikrogrami/stundā: 08-0178

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2008. gada 20. jūnijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2010. gada 22. oktobris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

04/2023