

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

### 1. HEITI LYFS

Norspan forðaplástur 5 míkróg/klst., 10 míkróg/klst. og 20 míkróg/klst.

### 2. INNIHALDSLÝSING

#### Norspan 5 míkrógrömm/klst.

Hver forðaplástur inniheldur 5 mg af búprenorfíni í 6,25 cm<sup>2</sup> fleti og losar 5 míkrógrömm af búprenorfíni á klukkustund í 7 daga.

#### Norspan 10 míkrógrömm/klst.

Hver forðaplástur inniheldur 10 mg af búprenorfíni í 12,5 cm<sup>2</sup> fleti og losar 10 míkrógrömm af búprenorfíni á klukkustund í 7 daga.

#### Norspan 20 míkrógrömm/klst.

Hver forðaplástur inniheldur 20 mg af búprenorfíni í 25 cm<sup>2</sup> fleti og losar 20 míkrógrömm af búprenorfíni á klukkustund í 7 daga.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### 3. LYFJAFORM

Forðaplástur

5 míkróg/klst. forðaplástur inniheldur: Ferhyrndan, drapplitan plástur með ávölum hornum merktan:

Norspan 5 µ/h

10 míkróg/klst. forðaplástur inniheldur: Rétthyrndan, drapplitan plástur með ávölum hornum merktan:

Norspan 10 µ/h

20 míkróg/klst. forðaplástur inniheldur: Ferhyrndan, drapplitan plástur með ávölum hornum merktan:

Norspan 20 µ/h

### 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

#### 4.1 Ábendingar

Meðferð við frekar miklum verkjum sem ekki eru vegna illkynja sjúkdóma þegar þörf er á ópíóíða til að ná fram fullnægjandi verkjastillingu.

Norspan hentar ekki til meðferðar við bráðaverkjum.

Norspan er ætlað handa fullorðnum.

## 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

### Skammtar

Norspan á að nota á 7 daga fresti.

### *Sjúklingar 18 ára og eldri*

Nota á lágsta skammt af Norspan (Norspan 5 míkrogrömm/klst. forðaplástur ) sem upphafsskammt. Hafa ber í huga fyrri notkun sjúklings á ópíóíðum (sjá kafla 4.5) sem og núverandi almennt ástand og heilsufar sjúklings.

### *Aðlögun skammta*

Við upphaf meðferðar með Norspan gæti verið þörf fyrir viðbótarmeðferð með skammvirkum verkjalyfjum (sjá kafla 4.5) eftir þörfum þar til Norspan er farið að hafa verkjastillandi áhrif.

Meðan á aðlögun skammta stendur má breyta skömmtum á 3 daga (72 klukkustunda) fresti. Eftir það á að halda 7 daga bili milli skammta. Frekari aukningu skammta má síðan stilla byggt á þörf fyrir viðbótar verkjastillingu og verkjasvörun sjúklings við plástrinum.

Þegar auka á skammt, skal setja stærri Norspan plástur í stað þess sem verið er að nota eða setja saman plástra á mismunandi stöðum til að ná þeim skammti sem óskað er eftir. Ráðlagt er að setja ekki meira en tvo plástra á húðina í einu og að heildarskammtur af Norspan sé ekki meiri en 40 míkrogrömm/klst. Ekki á að setja nýjan plástur á sama húðsvæði næstu 3-4 vikur á eftir (sjá kafla 5.2). Fylgjast á vel og reglulega með sjúklingum svo finna megj ákjósanlegasta skammt og meðferðarlengd.

Ef verkjastilling er ekki fullnægjandi á að hafa í huga möguleika á að fram komi ofursársaukanæmi, þol eða að undirliggjandi sjúkdómur versni (sjá kafla 4.4). Tílefni getur verið til að minnka skammta af Norspan, hætta meðferð með Norspan eða endurskoða hana.

### *Skipti úr ópíóíðum*

Norspan má nota sem valkost með öðrum ópíóíðum. Hefja á meðferð fyrir slíka sjúklinga með minnsta fáanlegum skammti (Norspan 5 míkrogrömm/klst. forðaplástur) og meðan verið er að aðlaga skammta skal halda áfram að nota skammvirk verkjalyf til viðbótar (sjá kafla 4.5) eftir þörfum.

### *Börn*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Norspan hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

### *Aldraðir*

Ekki er þörf á að aðlaga skammta Norspan hjá öldruðum.

### *Skert nýrnastarfsemi*

Ekki er nauðsynlegt að aðlaga skammta sérstaklega fyrir sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi.

### *Skert lifrarstarfsemi*

Ekki þarf að breyta skömmtun Norspan hjá sjúklingum með vægt eða miðlungi alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

Búprenorfin er umbrotið í lifur. Breytingar geta orðið á styrk þess og tímalengd verkunar hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Því á að fylgjast vandlega með slíkum sjúklingum meðan á meðferð með Norspan stendur.

Hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi getur búprenorfin safnast upp meðan á meðferð með Norspan stendur. Íhuga á annars konar meðferð og fara á varlega í að nota Norspan hjá þessum sjúklingum, ef það er yfirleitt notað.

### Lyfjagjöf

#### *Íkomuleið*

**Hafa á forðaplásturinn á húðinni í 7 daga. Ekki má skipta honum eða klippa hann í minni búta.**

#### *Plástur settur á*

Til að tryggja virka verkjastillingu með búprenorfini og lágmarka líkur á húðviðbrögðum (sjá kafla 4.4) á að fylgja eftirfarandi notkunarleiðbeiningum:

Setja á Norspan á heila húð án ertingar á utanverðum upphandlegg, efri hluta bringu, efri hluta baks eða utanverða bringu, en ekki á húðsvæði þar sem eru stór ör. Setja á Norspan á hárlitla eða nær hárlausa húð. Ef það er ekki hægt, á að klippa hárið á staðnum með skærum, en ekki raka það.

Ef hreinsa þarf plástursstaðinn, á einungis að gera það með hreinu vatni. Ekki má nota sápur, alkóhól, olíur, áburði eða búnað sem sverfur húðina. Húðin verður að vera þurr áður en plásturinn er settur á. Setja á Norspan á húðina strax eftir að hann hefur verið tekinn úr innsigliðum pöknum. Þegar búið er að fjarlægja hlífðarlagið, á að þrýsta forðaplástrinum þétt að staðnum með lófa í um 30 sekúndur og tryggja að hann liggji vel að húðinni, sérstaklega á köntunum. Ef kantarnir á plástrinum fara að losna af húðinni, má festa þá aftur með húðlími sem hentar, til að tryggja að hann tolli á húðinni í 7 daga. Plásturinn á að hafa samfellt á í 7 daga. Það á ekki að hafa áhrif á plásturinn þótt farið sé í bað, sturtu eða sund. Detti plástur af, á að setja nýjan á og hafa hann á í 7 daga.

#### *Tímalengd lyfjagjafar*

Aldrei á að nota Norspan lengur en brýna nauðsyn ber til. Ef þörf er á langtíma verkjameðferð með Norspan vegna eðlis og alvarleika sjúkdómsins, á að fylgjast vel og reglulega með sjúklingnum (og gera hlé á meðferð ef þurfa þykir) til þess að ganga úr skugga um hvort og að hve miklu leyti frekari meðferð sé nauðsynleg.

#### *Markmið meðferðar og meðferðarlok*

Áður en meðferð með Norspan er hafin skal setja saman meðferðaráætlun með sjúklingi, sem tekur til meðferðarlengdar og markmiðs meðferðar og áætlun um lok meðferðar, í samræmi við leiðbeiningar um verkjastjórnun. Meðan á meðferð stendur eiga lækknir og sjúklingur að meta reglulega saman þörf á áframhaldandi meðferð, íhuga meðferðarlok og aðlaga skammta ef þörf krefur. Þegar sjúklingur þarf ekki lengur meðferð með Norspan getur verið ráðlegt að minnka skammtinn smám saman til að koma í veg fyrir fráhrarfseinkenni. Ef ekki næst fullnægjandi verkjastjórnun skal íhuga möguleikann á ofursársaukanæmi, þoli og versnun undirliggjandi sjúkdóms (sjá kafla 4.4).

Eftir að Norspan plástur hefur verið tekinn af, lækkar þéttni búprenorfinis í sermi smám saman og því haldast verkjastillandi áhrif í ákveðinn tíma. Þetta á að hafa í huga þegar nota á aðra ópíóíða í kjölfar meðferðar með Norspan. Almenna reglan er sú að gefa ekki ópíóíða næstu 24 klukkustundirnar eftir að Norspan plásturinn hefur verið tekinn af. Að svo komnu máli eru upplýsingar takmarkaðar um upphafsskammt annarra ópíóíða sem gefnir eru eftir að meðferð með forðaplástri er hætt (sjá kafla 4.5).

## Lengd meðferðar

Norspan á ekki að nota lengur en nauðsynlegt er.

### *Sjúklingar með hita eða sem verða fyrir áhrifum af utanaðkomandi hita*

Meðan sjúklingar eru með plásturinn, er þeim ráðlagt að forðast að utanaðkomandi hiti eins og frá hitabökstrum, hitateppum, hitapokum, hitalömpum, gufubaði, heitum pottum og upphituðum vatnsrúmum o.s.frv. komist að plástursstað, vegna þess að frásog búprenorfins getur aukist. Við meðferð sjúklinga með hita á að gæta þess að hiti getur einnig aukið frásogið og valdið hækkaðri plasmabéttni búprenorfins og þannig aukinni hættu á óþióíðviðbrögðum.

### 4.3 Frábendingar

Norspan er ekki ætlað:

- sjúklingum með þekkt ofnæmi fyrir virka efninu búprenorfni eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1
- sjúklingum með óþióíðfíkn og til meðferðar við fráhrarfseinkennum fíkniefna
- til nota við ástand þar sem alvarleg skerðing er á öndunarstöð og –starfsemi eða hættu er á því
- sjúklingum sem fá MAO-hemla eða hafa fengið þá á síðastliðnum tveimur vikum (sjá kafla 4.5)
- sjúklingum með vöðvaslensfár
- sjúklingum með drykkjuóræð (delirium tremens)

### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Nota á Norspan með sérstakri varúð hjá sjúklingum:

- með öndunarbælingu
- sem nota samhliða lyf sem bæla miðtaugakerfið (sjá hér fyrir neðan og kafla 4.5)
- sem nota samhliða serótónínvik lyf (sjá hér fyrir neðan og kafla 4.5)
- með andlega ávanabindingu [fíkn], misnotkunarmynstur og sögu um misnotkun lyfja og/eða áfengis (sjá hér fyrir neðan)
- með kæfisvefn
- með bráða áfengiseitrun
- með höfuðáverka, innankúpuskemmdir eða aukinn innankúpuþrýsting, lost eða skerta meðvitund af óþekktum orsökum
- með verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2)
- með hægðatregðu

#### Öndunarbæling

Veruleg öndunarbæling hefur tengst notkun búprenorfins, einkum ef lyfið er gefið í bláæð. Fjöldi dauðsfalla hefur orðið vegna ofskömmtnar þegar fíklar hafa misnotað búprenorfín í æð, venjulega samhliða benzódíazepínlyfjum. Auk þess hefur verið tilkynnt um dauðsföll vegna ofskömmtnar af völdum etanóls og benzódíazepínlyfja samhliða búprenorfíni (sjá kafla 4.9). Gæta skal varúðar þegar Norspan er ávísað handa sjúklingum með þekkt vandamál vegna misnotkunar lyfja eða áfengis eða alvarlega geðræna kvilla, eða grun um slíkt.

Samhliðanotkun óþióíða svo sem búprenorfins og slævandi lyfja, svo sem benzódíazepínlyfja eða skyldra lyfja, getur valdið slævingu, öndunarbælingu, dauðadáði og dauða. Vegna þessarar áhættu á ekki að ávísa lyfinu samhliða þessum slævandi lyfjum nema handa sjúklingum þar sem önnur meðferðarúrræði eru ekki tiltæk. Ef ákveðið er að ávísa búprenorfíni samhliða slævandi lyfjum á að nota minnsta skammt sem hefur tilætluð áhrif og í eins skamman tíma og unnt er.

Fylgjast á vandlega með sjúklingum með tilliti til ummerkja og einkenna öndunarbælingar og slævingar. Í því tilliti er eindregið ráðlagt að upplýsa sjúklinga og umönnunaraðila þeirra um að þeir þurfi að fylgjast með þessum einkennum (sjá kafla 4.5).

#### Serótónínheilkenni

Samhliðagjöf Norspan og annarra serótónínvirkra lyfja svo sem MAO-hemla, serótónín-endurupptökuhemla (SSRIs), serótónín-noradrenalín-endurupptökuhemla (SNRIs) eða þríhringlaga þunglyndislyfja getur leitt til serótónínheilkennis, sem getur verið lífshættulegt ástand (sjá kafla 4.5). Ef samhliðameðferð með öðrum serótónínvirkum lyfjum er klínískt réttmæt er ráðlegt að fylgjast náið með sjúklingi, sérstaklega í upphafi meðferðar og við skammtaaukningu.

Einkenni serótónínheilkennis getur falið í sér breytingar á andlegu ástandi, truflanir á starfsemi ósjálfráða taugakerfisins, óeðlileg tauga- og vöðvaviðbrögð, og/eða einkenni frá meltingarfærum. Íhuga skal skammtaminnkun eða að stöðva meðferð ef grunur er um serótónínheilkenni, allt eftir alvarleika einkennanna.

Búprenorfin er örvi (agonist) fyrir  $\mu$ -ópióíðviðtaka sem gefur fulla örvun með tilliti til verkjastillingar en hlutaörvun með tilliti til öndunarbælingar (sjá kafla 5.1).

#### Langtímaáhrif meðferðar og þol

Hjá öllum sjúklingum getur komið fram þol gagnvart verkjastillingu, ofursársaukanæmi, líkamleg ávanabinding og geðræn ávanabinding við endurtekna notkun ópióíða, en þol kemur ekki fram nema að hluta til með tilliti til sumra aukaverkana, svo sem hægðatregðu af völdum ópióíða. Þetta á einkum við hjá sjúklingum með langvinna verki sem ekki eru af völdum krabbameins, þar sem tilkynnt hefur verið um að samfelld meðferð með ópióíðum í langan tíma dugi hugsanlega ekki til að draga úr alvarleika verkja í viðunandi mæli. Ráðlagt er að endurmeta reglulega hvort áframhaldandi notkun Norspan sé viðeigandi, þegar lyfseðlar sjúklinga eru endurnýjaðir. Ef ákveðið er að ekki sé lengur ávinningur af áframhaldandi meðferð á að minnka skammta smám saman til að koma í veg fyrir fráhrarfseinkenni.

#### Þol og ópióíðafíkn (misnotkun og fíkn)

Þol, líkamleg og sálræn ávanabinding og ópióíðafíkn getur myndast við endurtekna notkun ópióíða eins og Norspan. Endurtekin notkun Norspan getur valdið ópióíðafíkn. Hærri skammtur og lengri meðferð með ópióíðum getur aukið hættuna á að þróa með sér ópióíðafíkn. Misnotkun eða vísvitandi röng notkun Norspan getur valdið ofskömmtun og/eða dauða. Hættan á því að þróa með sér ópióíðafíkn er meiri hjá sjúklingum með persónulega sögu eða fjölskyldusögu (foreldrar eða systkini) um misnotkun vímuefna (þar með talið áfengissýki), hjá þeim sem nota tóbak og sjúklingum með sögu um önnur geðræn vandamál (t.d. alvarlegt þunglyndi, kvíða eða persónuleikaraskanir).

Áður en meðferð er hafin með Norspan og meðan á meðferð stendur eiga læknir og sjúklingur að meta reglulega saman þörf á áframhaldandi meðferð og gera áætlun um meðferðarlok (sjá kafla 4.2). Fyrir meðferð og á meðan á henni stendur skal upplýsa sjúklinga um hættur og einkenni ópióíðafíknar. Ef þessi einkenni koma fram skal ráðleggja sjúklingum að hafa samband við lækinn.

Fylgjast þarf með sjúklingum með tilliti til teikna um sækni í lyf (t.d. biðja of snemma um lyfjaendurnýjun). Þetta felur í sér skoðun á samhliða notkun ópióíða og geðlyfja (eins og bensodíazepína). Íhuga skal ráðgjöf hjá fíkniráðgjafa fyrir sjúklinga með teikn og einkenni ópióíðafíknar. Sjá kafla 4.4 Langtímaáhrif meðferðar og þol varðandi hvernig standa skal að því að hætta notkun ópióíða.

#### Fráhrarfsheilkenni

Fráhrarfsheilkenni getur komið fram ef meðferð er hætt skyndilega. Ef fráhrarfsheilkenni kemur fram er það yfirleitt vægt, hefst eftir 2 daga og getur staði í allt að 2 vikur. Meðal fráhrarfseinkenna eru æsingur, kvíði, taugaveiklun, svefnleysi, ofhreyfni (hyperkinesia), skjálfti og meltingarfærakvillar. Þegar sjúklingur þarf ekki lengur á meðferð með búprenorfini að halda getur verið ráðlegt að minnka

skammta smám saman til að koma í veg fyrir fráhrarfseinkenni. Ef einstaklingum sem eru líkamlega háðir  $\mu$ -ópióíðaörvum er gefið búprenorfín getur það komið af stað fráhrarfsheilkenni og fer það eftir alvarleika líkamlegrar ávanabindingar, auk tímasetningar búprenorfíngjafar og skammtastærðar.

#### Svefntengdar öndunartruflanir

Ópióíðar geta valdið svefntengdum öndunartruflunum, þ.m.t. miðlægum kæfisvefni (central sleep apnoea, CSA) og svefntengdum súrefnisskortum. Notkun ópióíða eykur hættuna á miðlægum kæfisvefni á skammtaháðan hátt. Íhuga skal að minnka heildarskammt ópióíða hjá sjúklingum með miðlægan kæfisvefn.

#### Húðviðbrögð á notkunarstað

Til að lágmarka hættu á að fram komi húðviðbrögð á notkunarstað er mikilvægt að fylgja skömmtunarleiðbeiningum (sjá kafla 4.2).

Viðbrögð við Norspan á notkunarstað eru yfirleitt væg eða miðlungi alvarleg húðbólga (snertihúðbólga) og meðal einkenna þeirra geta verið hörundsroði, bjúgur, kláði, útbrot, litlar blöðrur og verkur/sviði á notkunarstað. Algengasta ástæðan er erting á húð og ganga viðbrögðin til baka af sjálfu sér eftir að notkun Norspan er hætt.

Í samræmi við þetta á að gefa sjúklingum og umönnunaraðilum fyrirmæli um að fylgjast með því hvort slík viðbrögð koma fram á notkunarstað. Ef grunur leikur á um ofnæmishúðbólgu á að framkvæma viðeigandi greiningu til að ákvarða hvort næming hafi orðið og hver orsök hennar er (búprenorfín og/eða önnur innihaldsefni plástursins).

Vegna þess að CYP3A4-hemlar geta aukið þéttu búprenorfíns (sjá kafla 4.5) á að stilla skammta af Norspan vandlega hjá sjúklingum sem fá CYP3A4-hemla, þar sem minni skammtar gætu verið nægilegir handa slíkum sjúklingum.

#### Nalmefen og Naltrexon

Nalmefen og naltrexon eru ætluð til meðferðar við áfengissýki en eru ópióíðaviðtaka blokkar sem draga úr verkun búprenorfíns.

Samhliða notkun getur leitt til þess að þörf verður á hærri skömmtum af búprenorfíni. Þar með eykst hættan á öndunarbælingu vegna ofskömmtunar ef hlé er gert á samhliða notkun nalmefens eða naltrexons eða henni hætt. Vegna langs helmingunartíma nalmefens, naltrexons og búprenorfíns getur öndunarbæling verið seinkuð. Einnig geta nalmefen og naltrexon skyndilega valdið miklum og langvarandi ópióíða fráhrarfseinkennum hjá einstaklingum sem eru háðir ópióíðum. Forðast skal samhliða notkun búprenorfíns og nalmefens eða naltrexons.

Norspan er ekki ráðlagt til verkjastillingar strax eftir skurðaðgerðir eða við aðrar aðstæður sem einkennast af þröngu lækningalegu bili eða þörf fyrir verkjalyf breytist hratt.

Búprenorfín getur lækkað krampaþröskuld hjá sjúklingum með sögu um krampakvilla.

Alvarleg veikindi með hita geta aukið hraða frásogs búprenorfíns úr Norspan forðaplástrum

Hjá mönnum hefur orðið vart við takmörkuð vellíðunarhrif við notkun búprenorfíns. Það getur valdið nokkurri misnotkun lyfsins.

#### Innkirtlar

Ópióíðar geta haft áhrif á undirstúku-heiladinguls-nýrnaheitu-öxulinn eða undirstúku-heiladinguls-kynkirtla-öxulinn. Meðal breytinga sem vart getur orðið við eru hækkað gildi prólaktíns í sermi og lækkuð gildi kortisóls og testósteróns í plasma. Klínísk einkenni geta komið fram vegna þessara hormónabreytinga.

Ekki á að nota Norspan í stærri skömmtum en ráðlagt er.

## 4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

### Áhrif annarra virkra efna á lyfjahvörf búprenorfíns

Búprenorfín umbrotnar aðallega með glúkúróneringu og í minna mæli (um 30%) fyrir tilstilli CYP3A4. Samhliðameðferð með CYP3A4 hemlum getur valdið hækkaðri plasmabéttni og aukinni virkni búprenorfíns.

Rannsóknir á CYP3A4 hemlinum ketókónazóli leiddu ekki í ljós neina aukningu á hámarks- ( $C_{max}$ ) eða heildaráhrifum (AUC) búprenorfíns að meðaltali sem skipti klínísku máli eftir að Norspan hafði verið gefið með ketókónazóli samanborið við Norspan eitt sér.

Milliverkun milli búprenorfíns og CYP3A4 ensímverkja hefur ekki verið rannsökuð. Samhliðagiöf Norspan og ensímverkja (t.d. fenóbarbítals, karbamazepíns, fenýtóíns og rífampicíns) getur leitt til aukinnar úthreinsunar sem getur valdið minni virkni.

Minnkað blóðstreymi til lifrar af völdum sumra svæfingarlyfja (t.d. halótans) og annarra lyfja getur valdið því að það hægir á brotthvarfi búprenorfíns í lifur.

### Milliverkanir á lyfhrif

Norspan má ekki nota samhliða MAO-hemlum eða hjá sjúklingum sem hafa fengið MAO-hemla á síðastliðnum tveimur vikum (sjá kafla 4.3).

Norspan skal nota með varúð þegar það er gefið samhliða:

Serótónínvikum lyfjum svo sem MAO-hemlum, serótónín-endurupptökuhemlum (SSRIs), serótónín-noradrenalin-endurupptökuhemlum (SNRIs) eða þríhringlaga þunglyndislyfjum vegna aukinnar hættu á serótónínheilkenni, sem getur verið lífshættulegt ástand (sjá kafla 4.4).

Öðrum lyfjum sem bæla miðtaugakerfi: Öðrum ópíóíðafleiðum (verkjalyfjum og hóstastillandi lyfjum sem innihalda t.d. morfín, dextróprópoxýfen, kódein, dextrómetorfan eða noskápín). Tilteknum þunglyndislyfjum, róandi H1-viðtakablokkum, áfengi, kvíðastillandi lyfjum, sefandi lyfjum, klónidíni og skyldum efnum. Slíkar samsetningar auka bælingarvirkni á miðtaugakerfi.

Samhliða notkun Norspan og gabapentínóíða (gabapentíns og pregabalíns) getur valdið öndunarbælingu, lágþrýstingi, djúpri slævingu, dái eða dauða (sjá kafla 4.4).

Samhliða gjöf búprenorfíns og andkólínvirkra lyfja eða lyfja með andkólínvirkni (þríhringlaga þunglyndislyf, andhistamín, geðrofslyf, vöðvaslakandi lyf, parkinsonslyf) getur valdið auknum andkólínvirkum aukaverkunum.

Samhliðanotkun slævandi lyfja svo sem benzódíazepínlyfja eða skyldra lyfja eykur hættu á slævingu, öndunarbælingu, dauðadái og dauða, vegna bælandi samlegðaráhrifa á miðtaugakerfið. Takmarka á skammtastærð og meðferðarlengd við samhliðanotkun (sjá kafla 4.4). Meðal lyfja sem verka á miðtaugakerfið eru slævandi lyf eða svefnlyf, svæfingarlyf, önnur ópíóíðverkjalyf, fenótíazínlyf, miðlægt verkandi uppsölulyf, benzódíazepínlyf og áfengi.

Ópíóíðaviðtaka blokkar sem eru notaðir í meðferð við áfengisfíkn: nalmefen eða naltrexon geta hamlað og dregið úr verkun búprenorfíns og geta einnig skyndilega valdið miklum og langvarandi ópíóíða fráhrarfseinkennum hjá einstaklingum sem eru háðir ópíóíðum. Forðast skal samhliða notkun meðan á meðferð stendur með búprenorfíni sem gefið er um húð (sjá kafla 4.4).

Við dæmigerða verkjastillandi skammta er búprenorfíni lýst sem algjörum  $\mu$ -viðtakaörva. Í klínískum rannsóknum á Norspan voru einstaklingar sem fengu  $\mu$ -örva ópíóíða að fullu (allt að 90 mg af morfíni

til inntöku eða jafngildi þess á dag) fluttir yfir á Norspan. Engar tilkynningar bárust um fráhrarfsheilkenni eða ópíóíðfráhrarf meðan verið var að skipta af upphafs ópíóíða á Norspan (sjá kafla 4.4).

#### 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

##### Meðganga

Ekki liggja fyrir neinar rannsóknarniðurstöður um notkun Norspan á meðgöngu.

Í rannsóknum á dýrum hefur verið sýnt fram á eituráhrif á æxlun (sjá kafla 5.3).

Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt. Búprenorfin fer yfir fylgju og hægt er að greina búprenorfin og virka umbrotsefnið norbúprenorfin í sermi, þvagi og fóstursaur (meconium) nýbura eftir útsetningu í móðurkviði. Í lok meðgöngu geta stórir skammtar af búprenorfini komið af stað öndunarbælingu hjá nýburanum, jafnvel eftir lyfjagjöf í stuttan tíma.

Langvarandi notkun búprenorfins á meðgöngu getur valdið ópíóíð fráhrarfsheilkenni hjá nýburanum. Því er Norspan ekki ætlað til notkunar á meðgöngu og hjá konum á barneignaraldri sem eru ekki að nota örugga getnaðarvörn nema hugsanlegur ávinningur vegi þyngra en hugsanleg áhætta fyrir fóstrið.

##### Brjóstagjöf

Búprenorfin skilst út í brjóstamjólk. Rannsóknir á rottum hafa sýnt að búprenorfin getur hamlað mjólkurmyndun. Tiltæk gögn um lyfjahvörf og eituráhrif í dýrum hafa sýnt útskilnað búprenorfins í mjólk (sjá kafla 5.3). Ekki er hægt að útiloka áhættu fyrir nýbura/ungbörn. Gæta skal varúðar við notkun Norspan meðan á brjóstagjöf stendur.

##### Frjósemi

Engin gögn liggja fyrir um áhrif búprenorfins á frjósemi hjá mönnum. Í rannsókn á frjósemi og fyrstu stigum fósturþroska sáust engin áhrif á æxlunartengdar breytur hjá karlkyns eða kvenkyns rottum (sjá kafla 5.3).

#### 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Norspan hefur mikil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Jafnvel þegar það er notað samkvæmt leiðbeiningum getur Norspan haft það mikil áhrif á viðbrögð sjúklings að það valdi skerðingu á umferðaröryggi og hæfni til að stjórna vélbúnaði. Þetta á einkum við í upphafi meðferðar og í tengslum við önnur efni með miðlæga verkun, að meðtöldu áfengi, róandi lyfjum, slævandi lyfjum og svefnlyfjum. Læknirinn á að leiðbeina sjúklingum einstaklingsbundið. Ekki er þörf á almennum takmörkunum í þeim tilvikum sem jafn skammtur er notaður.

Sjúklingar sem finna fyrir aukaverkunum (t.d. sundli, svefnhöfða, þokusjón) í upphafi meðferðar eða þegar verið er að auka skammt, eiga ekki að aka eða nota vélar í a.m.k. 24 klukkustundir eftir að plásturinn hefur verið tekinn af.

#### 4.8 Aukaverkanir

Alvarlegar aukaverkanir sem geta tengst Norspan meðferð við klíniska notkun eru svipaðar þeim sem sést hafa við meðferð með öðrum ópíóíð verkjalyfjum, að meðtalinni öndunarbælingu (einkum við notkun með öðrum lyfjum sem bæla miðtaugakerfi) og lágþrýstingi (sjá kafla 4.4).

Eftirfarandi aukaverkanir hafa komið fyrir:

Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

<u>Líffæra- flokkur</u> <u>MedDRA</u>	<u>Mjög algengar</u> ( $\geq 1/10$ )	<u>Algengar</u> ( $\geq 1/100$ , < $1/10$ )	<u>Sjaldgæfar</u> ( $\geq 1/1.000$ , < $1/100$ )	<u>Mjög sjaldgæfar</u> ( $\geq 1/10.000$ , < $1/1.000$ )	<u>Koma örsjaldan fyrir</u> (< $1/10.000$ )	<u>Tíðni ekki þekkt</u> (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)
<u>Ónæmiskerfi</u>			Ofnæmi	Bráðaof- næmis- viðbrögð		Óþolsviðbrögð
<u>Efnaskipti og næring</u>		Lystarleysi		Vessaþurrð		
<u>Geðræn vandamál</u>		Rugl, þunglyndi, svefnleysi, taugaveiklun, kvíði	Geðsveiflur, svefntruflanir, eirðarleysi, uppnám, óeðlileg velliðan, ofskynjanir, minnkuð kynhvöt, martraðir, árásarhneigð	Geðrof	Lyfjaávana- binding (sjá kafla 4.4), skapsveiflur	Sjálfshtarv (depersonalisa- tion)
<u>Taugakerfi</u>	Höfuðverkur, sundl, svefnrungi	Skjálfti	Slæving, bragðtruflun (dysgeusia), tormæli (dysarthria), snertiskyns- minnkun, minnis- skerðing, mígreni, yfirlíð, óeðlileg samhæfing, athyglis- brestur, náladofi	Jafnvægis- truflun, talörðugleikar	Ósjálfráðir vöðvasam- drættir	Krampar, kæfisvefns- heilkenni, ofursársauka- næmi
<u>Augu</u>			Augnþurrkur, þokusýn	Sjóntruflun, augnloka- bjúgur, sjáaldurs- þrenging		
<u>Eyru og völundarhús</u>			Suð fyrir eyrum, svimi		Eyrna- verkur	
<u>Hjarta</u>			Hjartsláttar- ónot, hraður hjartsláttur	Hjartaöng		
<u>Æðar</u>			Lágþrýstingur blóðrásarbilun háþrýstingur, kinnroði	Æðavíkkun, lágþrýstingur við réttstöðu		

<u>Líffæra- flokkur MedDRA</u>	<u>Mjög algengar</u> (≥ 1/10)	<u>Algengar</u> (≥ 1/100, < 1/10)	<u>Sjaldgæfar</u> (≥ 1/1.000, < 1/100)	<u>Mjög sjaldgæfar</u> (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	<u>Koma örsjaldan fyrir</u> (< 1/10.000)	<u>Tíðni ekki þekkt</u> (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)
<u>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</u>		Andnauð	Hósti, soghljóð við öndun, hiksti	Öndunar- bæling, öndunarbílun, versnandi astmi, oföndun, nefslímubólga		
<u>Meltingarfæri</u>	Hægðatregða, ógleði, uppköst	Kviðverkir, niðurgangur, meltingartrufl anir, munnþurrkur	Vindgangur	Kyngingar- erfiðleikar, garnastífla		Sarpbólga (diverticulitis)
<u>Lifur og gall</u>						Gallsteinakveisa
<u>Húð og undirhúð</u>	Kláði, hörundsroði	Útbrot, svitamyndun, útþotasótt (exanthema)	Húðþurrkur, ofsakláði	Andlitsbjúgur	Graftar- bólur, vessa- blöðrur	Snertihúðbólga, mislitun húðar
<u>Stoðkerfi og stoðvefur</u>		Vöðvaslapp- leiki	Vöðvaverkir, vöðva- krampar			
<u>Nýru og þvaggfæri</u>			Þvagleki, þvaggteppa, þvaggláts- erfiðleikar			
<u>Æxlunarfæri og brjóst</u>				Stinningar- örðugleikar, skert kyngeta		
<u>Almennar aukaverkanir og ástand tengt íkomuleið</u>	Viðbrögð á álímingar- stað <sup>1</sup>	Lúi, þróttleysi, útlímabjúgur	Þreyta, hiti, kuldahrollur, bjúgur, fráhvarfs- heilkeni, verkur fyrir brjósti	Inflúensulík veikindi		Fráhvarfsheil- keni hjá nýburum, lyfjapól
<u>Rannsókn- niðurstöður</u>			Hækkaður alanín amínótrans- ferasi, þyngdartap			
<u>Áverkar og eitranir</u>			Áverkar fyrir slysi, fall			

<sup>1</sup> Þ.m.t.algeng ummerki og einkenni snertihúðbólgu (af völdum ertingar eða ofnæmis): hörundsroði, bjúgur, kláði, útbrot, blöðrur, verkur/sviði á álímingarstað

\*Stundum komu fram síðkomin, staðbundin ofnæmisviðbrögð (snertihúðbólga af völdum ofnæmis) með greinilegum merkjum um bólgu. Hjá sjúklingum með viðkvæma húð er einnig hættu á áverkum þegar plásturinn er fjarlægður (t.d. skurðum). Langvinn bólga getur leitt til langvarandi afleiðinga, svo sem of- eða vanlitunar eftir að bólgan er hjöðnuð, auk þurra og þykkra hreisturskellna á húð, sem geta líkst örur. Í slíkum tilvikum á að hætta meðferð með Norspan (sjá kafla 4.3 og 4.4).

### Ávanabinding

Endurtekin notkun Norspan getur leitt til ávanabindingar, jafnvel við lækningaskammta. Hættan á ávanabindingu getur verið mismunandi eftir einstökum áhættuþáttum sjúklings, skömmtum og lengd ópíóíðameðferðar (sjá kafla 4.4).

Ekki er mikil hættan á líkamlegri ávanabindingu með búprenorfini. Eftir að hætt er að nota Norspan eru fráhrarfseinkenni ólíkleg. Það kann að vera vegna mjög hægrar klofnunar búprenorfins frá ópíóíðviðtökunum og hægfara minnkunar búprenofrínþéttni í plasma (venjulega á 30 klukkustunda tímabili eftir að síðasti plástur er tekinn af). Þó er ekki hægt, eftir langvarandi notkun Norspan, að útiloka algjörlega fráhrarfseinkenni svipuð þeim sem koma fram við fráhrarf ópíóíða. Þessi einkenni eru uppnám, kvíði, taugaveiklun, svefnleysi, ofhreyfni, skjálfti og truflanir í meltingarvegi.

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar.

## **4.9 Ofskömmtun**

### Einkenni

Búast má við einkennum sem svipar til einkenna annarra verkjalyfja sem verka á miðtaugakerfi. Meðal þeirra geta verið öndunarbæling, þ.m.t. kæfisvefn, slæving, drungi, ógleði, uppköst, blóðrásarbilun og greinileg sjáaldursþrenging.

### Meðferð

Takið alla plástra af húð sjúklings. Opnið öndunarveg og haldið honum opnum, veitið öndunarhjálp eða –stýringu eins og þurfa þykir og viðhaldið hæfilegum líkamshita og vökvajafnvægi. Notað á súrefni, vökvagjöf í bláæð, æðaþrengjandi lyf og aðrar stuðningsaðgerðir eftir þörfum.

Sértækt ópíóíð-mótlyf svo sem naloxón getur upphafið áhrif búprenorfins, þó verið geti að naloxón sé ekki eins virkt við að upphefja áhrif búprenorfins og aðrir  $\mu$ -ópíóíðhemlar. Upphaf meðferðar með samfelldri gjöf naloxóns í æð skal hefja samkvæmt stöðluðum skömmtunarleiðbeiningum með þeirri vitneskju að hærri skammtar geta verið nauðsynlegir til að ná tilætluðum áhrifum.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Verkjalyf, ópíóíðar, ATC flokkur: N02 AE01

Búprenorfin er örvi (agonist) fyrir  $\mu$ -ópíóíðviðtaka sem gefur fulla örvun með tilliti til verkjastillingar en hlutaörvun með tilliti til öndunarbælingar (sjá kafla 5.1). Það hefur líka blokkandi verkun á  $\kappa$ -ópíóíðviðtakann.

### Önnur lyfjafræðileg áhrif

*In vitro* rannsóknir og dýraránnsóknir benda til ýmissa áhrifa af náttúrulegum ópíóíðum, svo sem morfíni, á hluta ónæmiskerfisins; klínísk þýðing þessara niðurstaðna er ekki þekkt. Ekki er vitað hvort búprenorfin, sem er hálf-samtengdur (semisynthetic) ópíóíði, hefur svipuð áhrif á ónæmiskerfið og morfín.

Eins og önnur ópíóíðverkjalyf getur verið hætta á að búprenorfín valdi öndunarbælingu. Vísbendingar eru hins vegar um að búprenorfín sé hlutörvi (partial agonist) með tilliti til öndunarbælandi áhrifa og greint hefur verið frá þaki á áhrifin (ceiling effect) eftir gjöf stærri skammta en 2 µg/kg í bláæð. Öndunarbæling virðist vera mjög sjaldgæf við þá lækningalegu skammta sem gefnir eru yfir húð [allt að 40 µg/klst].

Sýnt hefur verið fram á verkun í sjö III. stigs lykilrannsóknnum sem stóðu í allt að 12 vikur hjá sjúklingum með verk af ýmsum toga sem var ekki vegna illkynja sjúkdóms. Meðal þeirra voru sjúklingar með frekar mikla og mikla slitgigt og bakverk. Sýnt var fram á að Norspan lækkaði verkjastig klínískt marktækt (um 3 stig á BS-11 kvarða) og marktækt meiri verkjastjórnun náðist miðað við lyfleysu.

Langtíma, opin framhaldsrannsókn (n=384) hefur líka verið gerð á sjúklingum með verk sem er ekki af völdum illkynja sjúkdóma. Með skömmtun til lengri tíma hélst verkjastjórnun hjá 63% sjúklinga í 6 mánuði, 39% sjúklinga í 12 mánuði, 13% sjúklinga í 18 mánuði og 6% í 21 mánuði. Hjá um 17% náðist stöðugleiki með 5 mg skammtinum, 35% með 10 mg skammtinum og 48% með 20 mg skammtinum.

## 5.2 Lyfjahvörf

Vísbendingar eru um lifrar-þarmahringrás.

Í rannsóknnum á rottum á meðgöngu og utan hennar hefur verið sýnt fram á að búprenorfín fer yfir blóð-heilaþröskuld og yfir fylgju. Þéttni í heila (þar sem eingöngu óbreytt búprenorfín var til staðar) eftir gjöf utan meltingarveggar var 2-3 sinnum hærra en eftir gjöf til inntöku. Eftir gjöf í vöðva eða til inntöku virðist búprenorfín safnast upp í meltingarvegi fósturs, væntanlega vegna útskilnaðar í galli, þar sem lifrarþarmahringrás hefur ekki náð fullum þroska.

Með hverjum Norspan plástri fæst stöðug gjöf búprenorfíns í allt að sjö daga. Jafnvægi næst við fyrstu gjöf. Eftir að búíð er að taka Norspan af, lækkar þéttni búprenorfíns og er upphafslækkunin um 50% á 12 klukkustundum. Eftir það hefur verið greint frá því að meðal brotthvarfs helmingunartíminn sé 30 til 45 klukkustundir.

### Frásog

Eftir að Norspan hefur verið settur á, dreifist búprenorfín úr plástrinum um húðina.

Í klínískum lyfjafræðirannsóknnum nam miðgildistíminn sem það tók Norspan 10 míkrogrömm/klst. að skila mælanlegri búprenorfínþéttni (25 píkógrömm/ml) um 17 klukkustundum. Greining á leifum af búprenorfíni í plástrum eftir 7 daga notkun sýnir u.þ.b. 15% af upprunalegu magni. Í rannsókn á aðgengi samanborið við gjöf í bláæð er staðfest að þetta magn frásogast í líkamann. Þéttni búprenorfíns helst tiltölulega stöðug þá 7 daga sem plásturinn er á húðinni.

### Álímingarstaður

Í rannsókn hjá heilbrigðum einstaklingum var sýnt fram á að lyfjahvörf búprenorfíns úr Norspan eru svipuð hvort sem plásturinn er settur á utanverðan upphandlegg, efri hluta bringu, efri hluta baks eða utanverða bringu (miðholhandarlína, 5. millirifjabil). Frásog er nokkuð breytilegt eftir álímingarstað og áhrifin eru í mesta lagi um 26% meiri þegar plásturinn er settur á efri hluta baks samanborið við utanverða bringu.

Í rannsókn hjá heilbrigðum einstaklingum sem fengu Norspan endurtekið á sama stað varð vart við nær tvöfalda útsetningu (exposure) með 14 daga hvíldartímabili. Þess vegna er mælt með því að skipta um álímingarstaði og að nýr plástur sé ekki settur á sama húðsvæði í 3-4 vikur.

Í rannsókn hjá heilbrigðum einstaklingum olli það tímabundinni 26-55% aukningu á blóðþéttni búprenorfíns ef hitabakstur var settur beint á Norspan forðaplástur. Þéttni varð aftur eðlileg innan

5 klukkustunda eftir að hitabaksturinn var fjarlægður. Þess vegna er ekki ráðlegt að setja beina hitagjafa svo sem hitapoka, hitabakstra eða rafmagnsteppi beint á Norspan plásturinn. Það breytti ekki frásogi lyfs úr húð ef hitabakstur var settur á álímingarstað Norspan rétt eftir að plásturinn hafði verið fjarlægður.

### Dreifing

Búprenorfín er um 96% bundið plasmapróteinum.

Í rannsóknum á búprenorfíni í bláæð hefur verið sýnt fram á stórt dreifingarrúmmál sem gefur til kynna umfangsmikla dreifingu á búprenorfíni. Í rannsókn á búprenorfíni í bláæð hjá heilbrigðu fólki nam dreifingarrúmmál við jafnvægi 430 l, sem endurspeglar stórt dreifingarrúmmál og fitusækni virka efnisins.

Eftir gjöf í bláæð verður seyting á búprenorfíni og umbrotsefnum þess í gall og á nokkrum mínútum dreifist það um heila- og mænuvökva. Þéttni búprenorfíns í heila- og mænuvökva virðist vera um 15% til 25% af plasmáþéttni á sama tíma.

### Umbrot og brotthvarf

Umbrot búprenorfíns í húð eftir að Norspan hefur verið sett á hana eru hverfandi. Eftir að búprenorfín hefur verið gefið um húð, verður brotthvarf með umbrotum í lifur sem leiðir til útskilnaðar í gall og útskilnaðar uppleysanlegra umbrotsefna um nýru. Umbrot í lifur fyrir tilstilli CYP3A4 og UGT1A1/1A3 ensíma leiða til tveggja aðalumbrotsefna, norbúprenorfíns og búprenorfíns 3-O-glúkúróníðs. Norbúprenorfín er glúkúróníðtengt fyrir brotthvarf. Brotthvarf búprenorfíns á sér einnig stað í saur. Í rannsókn hjá sjúklingum eftir skurðaðgerð var sýnt fram á að heildarbrothvarf búprenorfíns var um 55 l/klst.

Norbúprenorfín er eina virka umbrotsefni búprenorfíns sem vitað er um.

### Áhrif búprenorfíns á lyfjahvörf annarra virkra efna

Á grundvelli *in vitro* rannsókna á frymisögnum og lifrarfrumum manna getur búprenorfín ekki hamlað umbrotum sem hafa CYP450 ensímin CYP1A2, CYP2A6 og CYP3A4 sem hvata við þá þéttni sem fæst með notkun Norspan 20 µg/klst. forðaplásturs. Áhrif á umbrot sem hafa CYP2C8, CYP2C9 og CYP2C19 sem hvata hafa ekki verið rannsökuð.

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

### Eituráhrif á æxlun og þroska

Engin áhrif sást á frjósemi eða æxlun hjá rottum sem fengu búprenorfín. Í rannsóknum á þroska fóstura og fósturvísa hjá rottum og kaninum sem fengu búprenorfín sást engin eituráhrif á fóstur eða fósturvísa. Í rannsókn á eituráhrifum á þroska fyrir og eftir fæðingu hjá rottum, sást aukin dánartíðni unga, minni þyngd unga og minna samtímis fæðunám mæðra, auk klínískra einkenna.

### Eituráhrif á erfðaeefni

Stöðluð samstæða prófa á skaðlegum áhrifum á erfðaeefni gáfu til kynna að búprenorfín hafi ekki skaðleg áhrif á erfðaeefni.

### Krabbameinsvaldandi áhrif

Í langtímarannsóknum á rottum og músum voru ekki vísbendingar um neina krabbameinsvaldandi möguleika sem skiptu máli fyrir menn.

## Altæk eituráhrif og eituráhrif á húð

Í rannsóknum á eituráhrifum eftir staka og endurtekna skammta hjá rottum, kaninum, naggrísum, hundum og smágrísum olli Norspan litlum sem engum almennum aukaverkunum, en vart varð við húðertingu hjá öllum dýrategundum sem rannsakaðar voru.

Þær eiturefnafræðilegar upplýsingar sem fyrir hendi voru gáfu ekki til kynna að viðbótarefnin í forðaplástrunum gætu valdið næmingu.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Límefni (með búprenorfíni):

[(Z)-oktadek-9-en-1-ýl] (Oleýl óleat),

Póvídón K90,

4-oxópentansýra (Levúlínsýra),

Pólý[akrýlsýru-kó-bútýlakrýlat-kó-(2-etýlhexýl)akrýlat-kó-vínýlacetat] (5:15:75:5), víxltengd (DuroTak 387-2054).

Límefni (án búprenorfíns):

Pólý[akrýlsýru-kó-bútýlakrýlat-kó-(2-etýlhexýl)akrýlat-kó-vínýlacetat] (5:15:75:5), víxltengd (DuroTak 387-2051).

Þynna sem skilur að límefni með búprenorfíni og án þess:

Pólý(etýlen tereftalat) – þynna.

Bakhlið:

Pólý(etýlen tereftalat) – efni.

Filma (á framhlið til að hylja límefnið með búprenorfíni) (til að rífa af áður en plásturinn er settur á):  
Pólý(etýlen tereftalat) - þynna, sílikonhúðuð, með álhúð öðrum megin.

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

2 ár.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið við lægri hita en 25°C.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

Innsiglaður barnheldur smápoki úr eins hitainnsigliðum lögum að ofan og neðan sem eru gerð (utan frá og inn) úr pappír, PET, samfjöllidu byggðri á pólýetýleni, áli og pólý(akrýlsýru-kó-etýleni).

Pakkningastærðir: 1, 2, 3, 4, 5, 8, 10 og 12 forðaplástrar

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Plásturinn á ekki að nota ef innsiglið er rofið.

Förgun eftir notkun:

Þegar skipt er um Norspan plástur, er notaði plásturinn tekinn af húðinni, brotinn saman með límlagið inn á við og plástrinum fargað á öruggan hátt, þar sem börn hvorki ná til né sjá.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Mundipharma A/S  
Frydenlundsvej 30  
2950 Vedbæk  
Danmörk

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

Norspan forðaplástur 5 mg: IS/1/05/032/01  
Norspan forðaplástur 10 mg: IS/1/05/032/02  
Norspan forðaplástur 20 mg: IS/1/05/032/03

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 27. apríl 2005.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 12. febrúar 2009.

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

13. mars 2026.