

15. januar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Norspan, depotplastre**

**15 mikrogram/time, 25 mikrogram/time, 30 mikrogram/time og 40 mikrogram/time**

**0. D.SP.NR.**

 21256

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Norspan

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

15 mikrogram/time

Hvert depotplaster indeholder 15 mg buprenorphin på en 18,75 cm2 overflade og frigiver nominelt 15 mikrogram buprenorphin pr. time over en 7-dages periode.

25 mikrogram/time

Hvert depotplaster indeholder 25 mg buprenorphin på en 31,25 cm2 overflade og frigiver nominelt 25 mikrogram buprenorphin pr. time over en 7-dages periode.

30 mikrogram/time

Hvert depotplaster indeholder 30 mg buprenorphin på en 37,5 cm2 overflade og frigiver nominelt 30 mikrogram buprenorphin pr. time over en 7-dages periode.

40 mikrogram/time

Hvert depotplaster indeholder 40 mg buprenorphin på en 50 cm2 overflade og frigiver nominelt 40 mikrogram buprenorphin pr. time over en 7-dages periode.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Depotplastre

15 mikrogram/time

Rektangulært plaster med afrundede hjørner, mærket Norspan 15 µg/h.

25 mikrogram/time

Rektangulært plaster med afrundede hjørner, mærket Norspan 25 µg/h.

30 mikrogram/time

Rektangulært plaster med afrundede hjørner, mærket Norspan 30 µg/h.

40 mikrogram/time

Rektangulært plaster med afrundede hjørner, mærket Norspan 40 µg/h.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

 Behandling af non-maligne, moderate smerter, hvor et opioid er nødvendigt for at opnå tilstrækkelig smertedækning.

 Norspan er ikke egnet til behandling af akutte smerter.

 Norspan er godkendt til behandling af voksne.

**4.2 Dosering og administration**

 Dosering

 Norspan appliceres hver 7. dag.

 *Patienter på 18 år og derover*

 Initialt anvendes den laveste Norspan dosis (Norspan depotplaster 5 mikrogram/time**)**. Der bør tages hensyn til patientens tidligere behandling med opioider (se pkt. 4.5). Desuden skal patientens generelle tilstand og medicinske status tages i betragtning.

 *Titrering*

Under opstart af behandling med Norspan kan der være behov for supplerende behandling med korttidsvirkende smertestillende midler (se pkt. 4.5), indtil der er opnået smertestillende effekt med Norspan.

Dosis kan justeres hver 3. dag (72 timer) i forbindelse med titrering. Derefter bør doseringsintervallet på 7 dage opretholdes. Efterfølgende forhøjelse af dosis kan titreres efter behovet for supplerende smertelindring og efter patientens respons på plastret.

For at øge dosis skal det anvendte plaster udskiftes med et større Norspan plaster, eller der kan placeres en kombination af plastre forskellige steder for at opnå den ønskede dosis. Det anbefales, at der højst anvendes to plastre på samme tid op til en maksimal totaldosis på 40 mikrogram/time Norspan. Et nyt plaster bør ikke placeres på samme sted på huden i de efterfølgende 3-4 uger (se pkt. 5.2).

Patienten bør kontrolleres omhyggeligt og regelmæssigt for at vurdere den optimale dosis og behandlingsvarighed.

Ved utilstrækkelig smertekontrol bør muligheden for hyperalgesi, tolerance og progression af underliggende sygdom overvejes (se pkt. 4.4). Dosisreduktion eller seponering af behandling med Norspan, eller revurdering af behandlingen, kan være indiceret.

 *Skift fra opioider*

 Norspan kan anvendes som alternativ til behandling med andre opioider. Sådanne patienter bør starte med den lavest tilgængelige dosis (Norspan depotplaster 5 mikrogram/time) og under titreringen fortsætte med korttidsvirkende, supplerende, smertestillende midler ved behov (se pkt. 4.5).

 *Pædiatrisk population*

Norspans sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

 *Ældre*

 Dosistilpasning af Norspan er ikke nødvendigt til ældre patienter.

 *Nedsat nyrefunktion*

 Der er ikke behov for speciel dosistilpasning af Norspan til patienter med nedsat nyrefunktion.

 *Nedsat leverfunktion*

 Der er ikke behov for dosistilpasning af Norspan til patienter med mild til moderat nedsat leverfunktion.

Buprenorphin metaboliseres i leveren. Intensiteten og varigheden af dets virkning kan være påvirket i patienter med nedsat leverfunktion. Derfor bør sådanne patienter omhyggeligt kontrolleres under behandling med Norspan.

 Patienter med alvorligt nedsat leverfunktion kan akkumulere buprenorphin under behandling med Norspan. Alternativ behandling bør overvejes, men hvis Norspan skal gives til sådanne patienter, bør det ske med forsigtighed.

 Indgivelsesmåde

 *Administrationsvej*

 Depotplaster til anvendelse på huden i 7 dage. Plastret må ikke deles eller klippes i mindre stykker.

*Påsætning af plastret*

For at sikre effektiv smertelindring med buprenorphin og for at minimere mulige hudreaktioner (se pkt. 4.4), skal nedenstående instruktioner for brug følges:

Norspan skal placeres på ikke-irriteret og intakt hud udvendigt på overarmen, på den øverste del af brystet, på den øverste del af ryggen eller på siden af brystet. Må ikke sættes på steder med store ar. Norspan skal appliceres på steder med lidt eller ingen hår. Hvis sådanne steder ikke findes, bør hårene på applikationsstedet klippes af, ikke barberes.

Hvis applikationsstedet skal renses, må det kun ske med rent vand. Der må ikke anvendes sæbe, sprit, olie, lotion eller slibemidler. Huden skal være tør, før påsætning af plastret. Norspan skal påsættes umiddelbart efter, at det er taget ud af den forseglede pose. Efter fjernelse af beskyttelseslaget presses depotplastret fast på applikationsstedet med håndfladen i ca. 30 sekunder, så man sikrer fuldstændig hudkontakt, specielt i hjørnerne. Hvis hjørnerne begynder at løsne sig, kan de tapes fast med en egnet hudtape for at sikre, at det sidder på i 7 dage.

Plastret skal bæres uafbrudt i 7 døgn.

Badning og svømning burde ikke påvirke plastret. Hvis et plaster falder af, skal et nyt påsættes og bæres i 7 dage.

 *Varighed af behandlingen*

 Norspan bør under ingen omstændigheder anvendes længere end absolut nødvendigt. Hvis langtidsbehandling med Norspan er nødvendig under hensyn til sygdommens natur og sværhedsgrad, bør der foretages omhyggelig og jævnlig kontrol (om nødvendigt med afbrydelser i behandlingen), for at fastslå om og i hvilken udstrækning yderligere behandling er nødvendig.

 *Behandlingsmål og afslutning*

Før behandling med Norspan påbegyndes, bør en behandlingsstrategi, herunder behandlingsvarighed og behandlingsmål, samt en plan for afslutning af behandlingen, aftales med patienten i overensstemmelse med smertebehandlingsretningslinjerne. Under behandlingen bør der være hyppig kontakt mellem lægen og patienten for at evaluere behovet for fortsat behandling, overvejelse om seponering og justering af dosis efter behov. Når en patient ikke længere har brug for behandling med Norspan, kan det være tilrådeligt at trappe dosis gradvist ned for at forhindre abstinenssymptomer. I tilfælde af utilstrækkelig smertelindring, bør muligheden for hyperalgesi, tolerance og progression af den underliggende sygdom overvejes (se pkt. 4.4).

 Efter fjernelse af plastret falder koncentrationen af buprenorphin i serum gradvist, og dermed opretholdes den smertestillende effekt i et vist stykke tid. Dette bør tages i betragtning, når behandlingen med Norspan skal afløses af anden opioidbehandling. Generelt bør der tidligst gives et efterfølgende opioid 24 timer efter, at Norspan plastret er fjernet. I øjeblikket findes kun begrænset information om startdosis af andre opioider givet efter ophør med depot plastret (se pkt. 4.5).

 *Behandlingsvarighed*

 Norspan bør ikke bruges længere end nødvendigt.

*Patienter med feber eller udsættelse for ekstern varme*Patienter, som anvender plastret, bør informeres om, at applikationsstedet ikke må udsættes for ekstern varme, så som varmepuder, varmetæpper, varmedunke, varmelamper, sauna, karbad og opvarmede vandsenge etc., da dette kan medføre en stigning i absorptionen af buprenorphin. Ved behandling af febrile patienter skal man være opmærksom på, at feber også kan medføre en stigning i absorptionen med øgede plasmakoncentrationer af buprenorphin til følge og derved øget risiko for opioid-reaktioner.

**4.3 Kontraindikationer**

Norspan er kontraindiceret til:

* patienter med kendt overfølsomhed over for buprenorphin eller nogle af hjælpestofferne (se pkt. 6.1)
* opioid-afhængige patienter og behandling af narkotika-abstinenser
* sygdomme hvor åndedrætsfunktionen er alvorligt nedsat eller kan blive det
* patienter, der får MAO-hæmmere, eller som har fået MAO-hæmmere inden for de seneste to uger (se pkt. 4.5)
* patienter der lider af myasthenia gravis
* patienter, der lider af delirium tremens

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

 Norspan skal anvendes med særlig forsigtighed til patienter med:

- Respirationsdepression

- Samtidig administration af CNS-depressiva (se nedenfor og pkt. 4.5)

- Serotonerge lægemidler (se nedenfor og pkt. 4.5)

- Psykisk afhængighed, misbrugsprofil og tidligere lægemiddel- og/eller alkoholmisbrug (se nedenfor)

- Søvnapnø

- Akut alkoholforgiftning

- Skader i hovedet, intrakranielle læsioner eller øget intrakranielt tryk, chok, reduceret bevidsthedsniveau af uvis årsag

- Alvorligt nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2)

- Obstipation

Respirationsdepression

Buprenorphin har været sat i forbindelse med svær respiratorisk depression, især anvendt intravenøst. Der er rapporteret dødsfald hos stofmisbrugere, som har misbrugt buprenorphin intravenøst, sædvanligvis i kombination med benzodiazepiner. Yderligere overdosis-relaterede dødsfald er set som følge af alkohol og benzodiazepiner anvendt i kombination med buprenorphin (se pkt. 4.9). Der bør udvises forsigtighed, når Norspan udskrives til patienter med kendt eller mistænkt stof- eller alkoholmisbrug eller alvorlig psykisk lidelse.

Samtidig brug af opioider, såsom buprenorphin, og sederende lægemidler, såsom benzodiazepiner eller tilsvarende lægemidler, kan resultere i sedation, respirations­depression, koma og død. På grund af disse risici bør samtidig ordinering af sederende lægemidler kun ske til patienter, hvor der ikke er andre alternative behandlingsmuligheder. Hvis det besluttes at ordinere buprenorphin sammen med sederende lægemidler, bør den laveste effektive dosis anvendes, og behandlingsvarigheden bør være så kort som mulig.

Patienter bør følges nøje for tegn og symptomer på respirationsdepression og sedation. I den forbindelse anbefales det kraftigt at informere patienter og deres plejepersonale om at være opmærksomme på disse symptomer (se pkt. 4.5).

Serotoninsyndrom

Samtidig administration af Norspan og andre serotonerge midler, f.eks. MAO-hæmmere, selektive serotonin-genoptagelseshæmmere (SSRI'er), serotonin-noradrenalin-genoptagelseshæmmere (SNRI'er) eller tricykliske antidepressive stoffer kan medføre serotoninsyndrom, der er en potentielt livstruende tilstand (se pkt. 4.5).

Hvis samtidig behandling med andre serotonerge midler er klinisk indiceret, tilrådes det at overvåge patienten grundigt, især ved påbegyndelse af behandlingen og øgning af dosis. Symptomer på serotoninsyndrom kan omfatte ændret mental status, autonom ustabilitet, neuromuskulære anomalier og/eller gastrointestinale symptomer.

Hvis der er mistanke om serotoninsyndrom, bør dosisreduktion eller behandlingsophør overvejes, afhængigt af symptomernes sværhedsgrad.

Buprenorphin er en µ-opioidagonist, der virker som fuld agonist for smertelindring og partiel agonist i forhold til respiratorisk depressive egenskaber (se pkt. 5.1).

Langtidseffekt og tolerance

Alle patienter kan udvikle tolerance over for den analgetiske virkning, hyperalgesi samt fysisk og psykisk afhængighed ved gentagen administration af opioider, mens delvis tolerance kan udvikles for visse bivirkninger, såsom opioidinduceret forstoppelse. Især hos patienter med kroniske ikke-cancerrelaterede smerter er det rapporteret, at der på længere sigt ikke nødvendigvis opnås reduceret smerteintensitet ved kontinuerlig opioidbehandling. Det anbefales, at der regelmæssigt foretages en ny evaluering ved fornyelse af recepten om, hvorvidt det er hensigtsmæssigt, at patienten fortsætter med at bruge Norspan. Når det er fastslået, at der ikke er nogen fordel ved at fortsætte, bør der udføres en gradvis nedtrapning for at tage hensyn til abstinenssymptomer.

Tolerance og opioidmisbrug (misbrug og afhængighed)

Tolerance, fysisk og psykisk afhængighed og opioidmisbrug kan udvikles ved gentagen administration af opioider som Norspan. Gentagen brug af Norspan kan føre til opioidmisbrug. En højere dosis og længere varighed af opioidbehandling kan øge risikoen for at udvikle opioidmisbrug. Misbrug eller forsætlig misbrug af Norspan kan resultere i overdosering og/eller død. Risikoen for at udvikle opioidmisbrug øges hos patienter med en personlig eller slægtsanamnese (forældre eller søskende) af stofmisbrug (herunder alkoholmisbrug), hos nuværende tobaksbrugere eller hos patienter med en personlig anamnese med andre psykiske lidelser (f.eks. svær depression, angst og personlighedsforstyrrelser).

Før behandling med Norspan påbegyndes og under behandlingen, bør behandlingsmål og en seponeringsplan aftales med patienten (se pkt. 4.2). Før og under behandlingen bør patienten også informeres om risikoen for og tegnene på opioidmisbrug. Hvis disse tegn opstår, bør patienter rådes til at kontakte deres læge.

Patienter skal overvåges for tegn på stofsøgende adfærd (f.eks. for tidlige anmodninger om genopfyldning). Dette inkluderer gennemgang af samtidig brug af opioider og psykoaktive stoffer (som benzodiazepiner). For patienter med tegn og symptomer på opioidmisbrug bør konsultation med en afhængighedsspecialist overvejes. Hvis afbrydelse af opioider skal påbegyndes, se pkt. 4.4 "Langtidseffekt og tolerance".

Abstinenssyndrom

Abstinenssyndrom kan forekomme ved pludselig seponering af behandlingen. Hvis der opstår abstinenssymptomer, er de generelt milde, starter oftest efter to dage og kan vare i op til to uger. Abstinenssymptomer inkluderer agitation, angst, nervøsitet, søvnløshed, hyperkinesi, tremor og gastrointestinale gener. Når en patient ikke længere har brug for behandling med buprenorphin, anbefales det at reducere dosis gradvist for at forhindre abstinenssymptomer. Administration af buprenorphin til personer, der er fysisk afhængige af en fuld µ-opioidagonist, kan udløse et abstinenssyndrom afhængigt af niveauet for fysisk afhængighed samt tid og dosis af buprenorphin.

Søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser

Opioider kan forårsage søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser, herunder central søvnapnø (CSA) og søvnrelateret hypoxæmi. Opioidbrug øger risikoen for CSA på en dosisafhængig måde. Hos patienter, der udviser CSA, skal reduktion af den totale opioiddosis overvejes.

Hudreaktioner på applikationsstedet

For at minimere risikoen for at udvikle hudreaktioner på applikationsstedet, er det vigtigt at følge instruktionerne for brug (se pkt. 4.2).

Reaktioner på applikationsstedet er normalt milde eller moderate hudbetændelser (kontakt-dermatitis) og forekommer typisk som erytem, ødem, kløe, udslæt, små blærer (vesikler) og smertefuld/brændende fornemmelse på applikationsstedet. Den mest almindelige årsag er hudirritation (kontaktdermatitis), og disse reaktioner forsvinder spontant efter fjernelse af Norspan.

Patienter og pårørende skal instrueres i at overvåge applikationsstederne for sådanne reaktioner. Hvis der er mistanke om allergisk kontaktdermatitis, bør passende diagnostiske undersøgelser iværksættes for at afgøre, om der er sket sensibilisering samt årsagen hertil (buprenorphin og/eller andre ingredienser i plasteret).

 Da CYP3A4-hæmmere kan øge buprenorphinkoncentrationen (se pkt. 4.5), skal dosis af Norspan titreres forsigtigt hos patienter, der allerede er i behandling med CYP3A4-hæmmere. En reduceret dosering kan være tilstrækkelig hos disse patienter.

 Norspan anbefales ikke som smertebehandling i den første post-operative periode eller i andre situationer, som er karakteriseret af et smalt terapeutisk indeks eller et hurtigt skiftende behov for smertestillende behandling.

Buprenorphin kan sænke krampetærsklen hos patienter med en krampeanamnese.

Sygdom med høj feber kan øge absorptionshastigheden af buprenorphin fra Norspan de-potplaster.

 Hos mennesker er der set begrænset euforiserende effekt af buprenorphin. Misbrug af produktet kan forekomme.

Det endokrine system

Opioider kan påvirke hypothalamus-hypofyse-binyre- eller gonade-aksen. Ændringer inkluderer stigning i serumprolaktin og fald i plasmaniveau af kortisol og testosteron. Kliniske symptomer kan forekomme som resultat af disse hormonændringer.

 Norspan bør ikke anvendes i højere doser end anbefalet.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Effekt af andre aktive substanser på buprenorphins farmakokinetik

Buprenorphin metaboliseres primært ved glukuronidering og i mindre udstrækning (ca. 30 %) af CYP3A4. Samtidig behandling med CYP3A4-hæmmere kan føre til forhøjede plasmakoncentrationer med forstærket effekt af buprenorphin.

Undersøgelser med CYP3A4-hæmmeren ketoconazol viste ikke klinisk relevante stigninger i maksimal plasmakoncentration (Cmax) eller total buprenorphineksponering (AUC) for Norspan med ketoconazol sammenlignet med Norspan alene.

Interaktionen mellem buprenorphin og CYP3A4 enzyminducere er ikke undersøgt. Samtidig anvendelse af Norspan og enzyminducere (f.eks. phenobarbital, carbamazepin, phenytoin og rifampicin) kan muligvis føre til øget clearance, som kunne resultere i nedsat effekt.

Reduktion af blodgennemstrømning i leveren fremkaldt af nogle generelle anæstetika (f.eks. halothan) eller andre lægemidler kan medføre nedsat eliminationshastighed af buprenorphin i leveren.

Farmakodynamiske interaktioner

Norspan må ikke anvendes samtidig med MAO-hæmmere eller til patienter, som har fået MAO-hæmmere inden for de seneste to uger (se pkt. 4.3).

Norspan bør anvendes med forsigtighed ved samtidig administration af:

Serotonerge lægemidler, f.eks. MAO-hæmmere, selektive serotonin-genoptagelses­hæmmere (SSRI'er), serotonin-noradrenalin-genoptagelseshæmmere (SNRI'er) eller tricykliske antidepressive stoffer, da risikoen for serotoninsyndrom, der er en potentielt livstruende tilstand, er øget (se pkt. 4.4).

Andre midler der dæmper centralnervesystemet: Andre opioidderivater (smertestillende midler og hostemidler indeholdende f.eks. morphin, dextropropoxyphen, codein, dextromethorphan eller noscapin). Visse antidepressive midler, sedative H1-receptor antagonister, alkohol, anxiolytika, neuroleptika, clonidin og beslægtede substanser. Disse kombinationer øger den CNS dæmpende aktivitet.

Samtidig brug af Norspan med gabapentinoider (gabapentin og pregabalin) kan resultere i respirationsdepression, hypotension, dyb sedation, koma eller død (se afsnit 4.4).

Samtidig administration af buprenorphin med antikolinergika eller medicin med antikolinerg virkning (f.eks. tricykliske antidepressiva, antihistaminer, antipsykotika, muskelafslappende midler, anti-Parkinson lægemidler) kan resultere i øgede antikolinerge bivirkninger.

Ved brug sammen med sederende lægemidler, såsom benzodiazepiner eller tilsvarende lægemidler, øges risikoen for sedation, respirationsdepression, koma og død på grund af additiv CNS-dæmpende effekt. Dosis og behandlingsvarighed bør begrænses (se pkt. 4.4). Sådanne midler inkluderer sedativa eller hypnotika, generelle anæstetika, andre opioid-analgetika, phenothiaziner, centralt virkende antiemetika, benzodiazepiner og alkohol.

Buprenorphin er beskrevet til at fungere som en ren µ-receptoragonist ved typiske analgetiske doser. I kliniske undersøgelser med Norspan fik forsøgspersoner rene µ-agonistopioider (op til 90 mg oral morphin eller orale morphinækvivalenter pr. dag) og blev derefter overført til Norspan. Der var ingen rapporter om abstinenssyndrom eller opioidabstinenser under konvertering fra oprindeligt opioid til Norspan (se pkt. 4.4).

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

 Graviditet

 Der er ingen data ved anvendelse af Norspan til gravide kvinder. Undersøgelser i dyr har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

Buprenorphin krydser placenta. Buprenorphin og den aktive metabolit norbuprenorphin kan måles i nyfødtes serum, urin og mekonium efter eksponering *in utero*.

 Mod slutningen af graviditeten kan høje doser af buprenorphin fremkalde respirations­depression i nyfødte, selv efter en kort administrationsperiode. Langtidsbehandling med buprenorphin under graviditeten kan resultere i abstinenssymptomer hos den nyfødte.

 Norspan bør derfor ikke anvendes under graviditet og til kvinder i den fødedygtige alder, som ikke anvender effektiv antikonception, medmindre den forventede fordel opvejer den potentielle risiko for fosteret.

 Amning

 Buprenorphin udskilles i modermælk. Undersøgelser i rotter har vist at buprenorphin kan hæmme mælkeproduktion. Tilgængelige farmakodynamiske/toxiko­logiske data fra dyr har vist udskillelse af buprenorphin i mælk (se pkt. 5.3). Risiko for den nyfødte/spædbarnet kan ikke udelukkes. Norspan bør anvendes med forsigtighed under amning.

 Fertilitet

Der foreligger ingen data på buprenorphins effekt på fertilitet hos mennesker. I et fertilitets- og tidlig embryoudviklingsstudie blev der ikke observeret påvirkning af reproduktionsparametre hos han- og hunrotter (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

 Mærkning.

 Norspan har stor indflydelse på evnen til at køre bil og betjene maskiner. Selv når Norspan anvendes ifølge instruktionerne, kan det påvirke patientens reaktionsevne i en sådan grad, at vejsikkerhed og evne til at betjene maskiner kan være nedsat. Dette gælder især i starten af behandlingen og ved samtidig brug af andre centralt virkende stoffer, herunder alkohol, beroligende midler, sedativa og hypnotika. Lægen bør give en individuel anbefaling. En generel restriktion er ikke nødvendig i tilfælde, hvor der anvendes en stabil dosis.

 Patienter, der er påvirket og oplever bivirkninger (f.eks. svimmelhed, døsighed, sløret syn) ved start af behandling eller ved titrering til en højere dosis, bør ikke køre bil eller betjene maskiner. Det samme gælder i mindst 24 timer efter at plastret er fjernet.

**4.8 Bivirkninger**

 Alvorlige bivirkninger i forbindelse med Norspan behandling i klinisk anvendelse svarer til dem, der er set med andre opioid analgetika, inklusiv respiratorisk depression (specielt ved samtidig anvendelse af andre CNS dæmpende midler) og hypotension (se pkt. 4.4).

 Følgende bivirkninger er set

 Meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100, <1/10), ikke almindelig (≥1/1000, <1/100), sjælden (≥1/10 000, <1/1000), meget sjælden (<1/10 000) ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

 *Immunsystemet*

 Ikke almindelig: Overfølsomhed

 Sjælden: Anafylaktiske reaktioner

 Ikke kendt: Anafylaktoide reaktioner

*Metabolisme og ernæring*

 Almindelig: Anoreksi

 Sjælden: Dehydrering

 *Psykiske forstyrrelser*

 Almindelig: Konfusion, depression, insomnia, nervøsitet, ængstelse

 Ikke almindelig: Affektlabilitet, søvnforstyrrelser, rastløshed, agitation,

euforisk sindstilstand, hallucinationer, nedsat libido, mareridt, aggression

 Sjælden: Psykotiske lidelser

 Meget sjælden: Afhængighed (se pkt. 4.4), humørsvingninger

 Ikke kendt: Depersonalisation

 *Nervesystemet*

 Meget almindelig: Hovedpine, svimmelhed, somnolens

 Almindelig:Tremor

 Ikke almindelig: Sedering, smagsforstyrrelser, dysartri, hypæstesi, nedsat hukommelse, migræne, synkope, anormal koordination, koncentrationsforstyrrelser, paræstesier

 Sjælden: Balanceproblemer, taleforstyrrelser

 Meget sjælden: Ufrivillige muskeltrækninger

 Ikke kendt: Kramper, søvnapnø, hyperalgesi

*Øjne*

Ikke almindelig: Tørre øjne, sløret syn

Sjælden: Synsforstyrrelser, ødem af øjenlåg, miosis

*Øre og labyrint*

Ikke almindelig: Tinnitus, vertigo

Meget sjælden: Ørepine

*Hjerte*

Ikke almindelig: Palpitationer, takykardi

Sjælden: Angina pectoris

*Vaskulære lidelser*

Ikke almindelig: Hypotension, kredsløbskollaps, hypertension, rødmen og varmefornemmelse i ansigtet.

Sjælden: Vasodilation, ortostatisk hypotension

*Luftveje, thorax og mediastinum*

Almindelig: Dyspnø

Ikke almindelig: Hoste, hiven efter vejret, hikke

Sjælden: Respirationsdepression, respirationssvigt, forværret astma, hyperventilation, rhinitis

*Mave-tarm-kanalen*

Meget almindelig: Forstoppelse, kvalme, opkastning

Almindelig: Mavesmerter, diarré, dyspepsi, mundtørhed

Ikke almindelig: Flatulens

Sjælden: Dysfagi, ileus

Ikke kendt: Divertikulitis

*Lever og galdeveje*

Ikke kendt: Galdestenskolik

 *Hud og subkutane væv*

 Meget almindelig: Pruritus, erytem

 Almindelig: Udslæt, svedtendens, eksantem

 Ikke almindelig: Tør hud, nældefeber

 Sjælden: Ødemer i ansigtet

 Meget sjælden: Filipenser, små blærer

Ikke kendt: Kontaktdermatitis, misfarvning af huden på applikationsstedet

 *Knogler, led, muskler og bindevæv*

 Almindelig: Svækkelse af muskler

 Ikke almindelig: Myalgi, muskelsammentrækninger

 *Nyrer og urinveje*

 Ikke almindelig: Urininkontinens, urinretention, forsinket vandladning

 *Det reproduktive system og mammae*

 Sjælden: Nedsat erektionsevne, seksuel dysfunktion

 *Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet*

 Meget almindelig: Reaktion på applikationsstedet1\*

 Almindelig: Træthed, asteni, perifere ødemer,

 Ikke almindelig: Udmattelse, pyreksi, kulderystninger, ødem, abstinenssymptomer, brystsmerter

 Sjælden: Influenzalignende symptomer

Ikke kendt: Neonatale abstinenssymptomer, lægemiddeltolerance

 *Undersøgelser*

 Ikke almindelig: Øget alaninaminotransferase, vægttab

 *Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer*

 Ikke almindelig: Tilfældig skade, fald

1 Inkluderer normale tegn og symptomer på kontaktdermatitis (irritativ eller allergisk): erythem, ødem, kløe, udslæt, blærer, smertefuld/sviende følelse på applikationsstedet.

\* I nogle tilfælde er der set forsinkede lokale allergiske reaktioner med tydelige tegn på inflammation. Mekaniske skader ved fjernelse af plasteret (f.eks. laseration) er også muligt hos patienter med skrøbelig hud. Kronisk inflammation kan føre til langvarige følgetilstande som post-inflammatorisk hyper- og hypopigmentering samt tørre og tykke, skællede hudlæsioner, der kan ligne ar. I sådanne tilfælde skal behandling med Norspan stoppes (se pkt. 4.3 og 4.4).

 Afhængighed
Gentagen brug af Norspan kan føre til afhængighed, selv ved terapeutiske doser. Risikoen for afhængighed kan variere afhængigt af en patients individuelle risikofaktorer, dosis og varighed af opioidbehandling (se pkt. 4.4).

 Buprenorphin har en lille risiko for afhængighed. Abstinenssymptomer er ikke sandsynlige efter ophør med Norspan. Dette skyldes den meget langsomme dissociation af buprenorphin fra opioidreceptorerne og det gradvise fald i buprenorphin serum­koncentrationerne (sædvanligvis over 30 timer efter at sidste plaster er fjernet). Dog kan abstinenssymptomer, svarende til dem der ses ved ophør med opioidbehandling, ikke fuldstændigt udelukkes efter lang tids brug af Norspan. Disse symptomer inkluderer: uro, ængstelse, nervøsitet, søvnløshed, hyperkinesi, skælven og gastrointestinale forstyrrelser.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

 Symptomer

Der kan forventes symptomer svarende til de symptomer, der ses med andre centralt virkende analgetika. Symptomerne kan inkludere respiratorisk depression, herunder apnø, sedering, døsighed, kvalme, opkastning, kardiovaskulær kollaps og udtalt miosis.

 Behandling

 Fjern alle plastre i kontakt med patienten. Etabler og oprethold frie luftveje, mekanisk eller kontrolleret ventilation efter sædvanlige retningslinjer og hold en passende kropstemperatur og væskebalance. Oxygen, intravenøs væske, vasopressorer eller anden understøttende hjælp skal iværksættes efter sædvanlige retningslinjer.

En specifik opioidantagonist, som naloxon, kan modvirke effekten af buprenorphin, selvom naloxon kan være mindre effektiv end andre µ-opioid agonister til at modvirke effekten af buprenorphin. Behandling med naloxon intravenøst skal påbegyndes med den normale dosis, men det kan være nødvendigt med højere doser.

**4.10 Udlevering**

A§4 (kopieringspligtigt)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Analgetika, opioider, ATC-kode: N02AE01.

 Buprenorphin er en µ-opioidagonist, der virker som fuld agonist for smertelindring og partiel agonist i forhold til respiratorisk depressive egenskaber. Det har også en antagonistisk virkning på kappa-opioidreceptoren.

Andre farmakologiske virkninger

 *In vitro* forsøg og dyreforsøg indikerer, at der er forskellige virkninger af naturlige opioider såsom morphin på immunsystemet. Den kliniske signifikans af disse observationer er ukendt. Det vides ikke, hvorvidt buprenorphin, der er et semisyntetisk opioid, har immunologiske virkninger svarende til morphin.

 Ligesom for andre opioid-analgetika er der risiko for respirationsdepression ved brug af buprenorphin. Det tyder dog på, at graden af respirationsdepression kan relateres til buprenorphins partielle agonistegenskaber, og der er rapporteret en maksimal effekt efter intravenøse doser over 2 mikrogram/kg. Respirationsdepression forekommer sjældent ved terapeutiske doser med depotplaster (op til 40 mikrogram/time).

 Der er vist effekt i syv væsentlige fase III undersøgelser af op til 12 ugers varighed hos patienter med non-maligne smerter af forskellig oprindelse. Disse omfattede patienter med moderat til svær osteoartrose og rygsmerter. Norspan viste klinisk signifikant reduktion i smertescore (ca. 3 point på BS-11-skalaen) og signifikant større smertekontrol sammenlignet med placebo.

 Der er også foretaget et længerevarende, open-label udvidet studie (n = 384) hos patienter med non-maligne smerter. Ved kronisk anvendelse opnåede 63 % af patienterne smertekontrol i 6 måneder, 39 % af patienterne i 12 måneder, 13 % af patienterne i 18 måneder og 6 % i 21 måneder. Ca. 17 % blev stabiliseret på 5 mg dosis, 35 % på 10 mg dosis og 48 % på 20 mg dosis.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

 Der er tegn på enterohepatisk recirkulation.

 Undersøgelser i ikke gravide og i gravide rotter har vist, at buprenorphin passerer blod-hjerne barrieren og placenta. Koncentrationerne i hjernen (som kun indeholdt uomdannet buprenorphin) efter parenteral indgift var 2-3 gange højere end efter oral indgift. Efter intramuskulær eller oral indgift akkumuleres buprenorphin tilsyneladende i det føtale gastrointestinale lumen – sandsynligvis som følge af galdeudskillelse, da enterohepatisk cirkulation ikke er fuldt udviklet.

 Hvert plaster afgiver en konstant mængde buprenorphin i op til syv døgn. Steady-state opnås i løbet af den første applikation. Efter fjernelse af Norspan falder buprenorphin koncentrationen initialt med ca. 50 % på 12 timer. Den gennemsnitlige halveringstid er rapporteret til derefter at være mellem 30 og 45 timer.

 Absorption

 Efter applikation af Norspan, diffunderer buprenorphin fra plastret gennem huden. I klinisk farmakologiske studier er mediantiden for "Norspan 10 mikrogram/time" til opnåelse af detekterbare buprenorphin-koncentrationer (25 picogram/ml) ca. 17 timer. En analyse af restkoncentration af buprenorphin i plaster efter 7 døgns brug viser afgift af 15 % af det oprindelige indhold. Et biotilgængelighedsstudie overfor intravenøs indgift bekræfter, at denne mængde bliver systemisk absorberet. Buprenorphinkoncentrationerne forbliver relativt konstante i løbet af de 7 døgn, plastret sidder på.

 *Applikationssted*

 En undersøgelse med raske forsøgspersoner viste, at den farmakokinetiske profil af buprenorphin fra Norspan er den samme ved applikation på ydre overarm, øvre bryst, øvre ryg eller siden af brystet (midtaksial linje, 5. mellemrum mellem ribbenene). Absorptionen varierer i nogen udstrækning afhængig af applikationsstedet og eksponeringen er højst ca. 26 % højere ved applikation på øvre ryg sammenlignet med siden af brystet.

 En undersøgelse med raske forsøgspersoner, der gentagne gange har fået Norspan på samme sted, viste en næsten fordoblet eksponering med en 14 dages hvileperiode. Derfor anbefales skiftende applikationssteder, og et nyt plaster bør ikke sættes på samme sted i de efterfølgende 3-4 uger.

 I en undersøgelse med raske forsøgspersoner medførte anvendelse af varmepude direkte på Norspan plastret en forbigående stigning på 26-55 % i blodkoncentrationen af buprenorphin. Koncentrationerne blev normale igen indenfor 5 timer efter fjernelse af varmepuden. Derfor anbefales varmekilder ikke direkte på Norspan plastret, som f.eks. varmedunke, varmepuder, varmetæpper. En varmepude på Norspan applikationsstedet lige efter fjernelse af plastret, ændrede ikke absorptionen fra huddepotet.

 Distribution

 Buprenorphin bindes ca. 96 % til plasmaproteiner.

 Studier med intravenøs buprenorphin har vist et stort distributionsvolumen, som antyder en udstrakt distribution af buprenorphin. I en undersøgelse med intravenøs buprenorphin til raske forsøgspersoner var distributionsvolumen ved steady-state 430 l, hvilket afspejler det store distributionsvolumen og lipofile egenskaber ved det aktive stof.

 Efter intravenøs indgift udskilles buprenorphin og dets metabolitter i galden, og i løbet af adskillige minutter bliver det distribueret til cerebrospinalvæsken. Buprenorphin-koncentrationerne i cerebrospinalvæsken er ca. 15-25 % af de samtidige plasmakoncentrationer.

Biotransformation og eliminering

 Buprenorphins metabolisme i huden efter Norspan applikation er ubetydelig. Efter transdermal indgift, elimineres buprenorphin via hepatisk metabolisme med deraf følgende udskillelse i galde, og udskillelse af opløselige metabolitter via nyrerne. Den hepatiske metabolisme via CYP3A4 og UGT1A1/1A3 enzymer resulterer i to hovedmetabolitter, norbuprenorphin og buprenorphin-3-O-glucuronid. Norbuprenorphin glukuronideres før eliminering. Buprenorphin elimineres også i fæces. I et studie med post-operative patienter var buprenorphins totale clearance ca. 55 l/time.

 Norbuprenorphin er buprenorphins eneste kendte aktive metabolit.

 Effekt af buprenorphin på andre aktive stoffers farmakokinetik

 *In vitro* studier i humane mikrosomer og hepatocyter viser, at buprenorphin ikke hæmmer metabolisme katalyseret af CYP450 enzymerne CYP1A2, CYP2A6 og CYP3A4 i koncentrationer opnået med Norspan depotplaster 20 µg/t. Effekten på metabolisme katalyseret af CYP2C8, CYP2C9 og CYP2C19 er ikke undersøgt.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

 Reproduktions- og udviklingstoksicitet

 Der blev ikke observeret påvirkning af fertilitet eller generel reproduktionsevne hos rotter behandlet med buprenorphin. I forsøg af embryoføtal toksicitet af buprenorphin hos rotter og kaniner blev der ikke observeret embryoføtal toksicitet. I et forsøg af pre- og postnatal udviklingstoksicitet af buprenorphin blev der observeret mortalitet hos ungerne, nedsat kropsvægt hos ungerne og samtidig nedsat fødeindtag og kliniske tegn.

 Genotoksicitet

 Standard genotoksiske tests tyder på, at buprenorphin ikke er genotoksisk.

 Carcinogenicitet

 Langtidsundersøgelser i rotter og mus viste ingen tegn på carcinogent potentiale relevant for mennesker.

 Systemisk toksicitet og hudtoksicitet

 I enkelt- og flerdosis-toksicitetsforsøg med rotter, marsvin, kaniner, hunde og dværggrise, forårsagede Norspan minimale eller ingen systemiske bivirkninger, hvorimod hudirritation observeredes hos alle undersøgte arter. Tilgængelige toksikologiske data viste ingen tegn på sensibiliseringspotentiale for additiverne i plastret.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

 Klæbende matrix (med buprenorphin)

 [(Z)-octadec-9-en-1-yl] oleat *(oleyloleat)*

 Povidon K90

 4-oxypentansyre *(levulinsyre)*

 Poly[acrylsyre-co-butylacrylat-co-(2-ethylhexyl)acrylat-co-vinylacetat] (5:15:75:5), krydsbundet *(DuroTak 387-2054)*

Klæbende matrix (uden buprenorphin)

 Poly[acrylsyre-co-butylacrylat-co-(2-ethylhexyl)acrylat-co-vinylacetat] (5:15:75:5), ikke krydsbundet *(DuroTak 387-2051)*

Adskillende folie mellem de klæbende matricer med og uden buprenorphin

 Polyethylenterephtalat - folie

Bagbeklædningslag

 Polyethylenterephtalat - væv

Dækpapir (Foran - dækkende den klæbende matrix med buprenorphin) (Skal fjernes inden påsætning af plastret)

 Polyethylenterephtalat - folie, silikoniseret, coatet på den ene side med aluminium.

**6.2 Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Forseglet, børnesikret pose, sammensat af identiske top- og bundlag af varmeforseglet laminat, bestående af (fra yderside til inderside) papir, PET, polyethylen, aluminium og poly­(acrylsyre-co-ethylen).

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

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

 Plastre må ikke anvendes, hvis forseglingen er brudt.

 Bortskaffelse efter brug

 Ved skift af Norspan plaster fjernes det brugte plaster. Det bøjes på midten med klæbesiden indad og kasseres på forsvarlig vis og uden for børns syns- og rækkevidde.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

 Mundipharma A/S

 Frydenlundsvej 30

2950 Vedbæk

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 15 mikrogram/time: 52456

 25 mikrogram/time: 52457

 30 mikrogram/time: 52458

 40 mikrogram/time: 52459

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 16. juli 2003

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 15. januar 2025