

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Fentanyl Sandoz 25 µg/h matrix transdermálna náplast'
Fentanyl Sandoz 50 µg/h matrix transdermálna náplast'
Fentanyl Sandoz 75 µg/h matrix transdermálna náplast'
Fentanyl Sandoz 100 µg/h matrix transdermálna náplast'

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Fentanyl Sandoz 25 µg/h matrix transdermálna náplast'

Každá transdermálna náplast' (aktívna absorpčná plocha 10,5 cm²) obsahuje 5,78 mg fentanylu, čo zodpovedá rýchlosti uvoľňovania liečiva 25 µg/h.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá transdermálna náplast' obsahuje 5,78 mg rafinovaného sójového oleja.

Fentanyl Sandoz 50 µg/h matrix transdermálna náplast'

Každá transdermálna náplast' (aktívna absorpčná plocha 21 cm²) obsahuje 11,56 mg fentanylu, čo zodpovedá rýchlosti uvoľňovania liečiva 50 µg/h.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá transdermálna náplast' obsahuje 11,56 mg rafinovaného sójového oleja.

Fentanyl Sandoz 75 µg/h matrix transdermálna náplast'

Každá transdermálna náplast' (aktívna absorpčná plocha 31,5 cm²) obsahuje 17,34 mg fentanylu, čo zodpovedá rýchlosti uvoľňovania liečiva 75 µg/h.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá transdermálna náplast' obsahuje 17,34 mg rafinovaného sójového oleja.

Fentanyl Sandoz 100 µg/h matrix transdermálna náplast'

Každá transdermálna náplast' (aktívna absorpčná plocha 42 cm²) obsahuje 23,12 mg fentanylu, čo zodpovedá rýchlosti uvoľňovania liečiva 100 µg/h.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá transdermálna náplast' obsahuje 23,12 mg rafinovaného sójového oleja.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Transdermálna náplast'.

Prieľadná transdermálna náplast' obdĺžnikového tvaru so zaoblenými hranami pozostávajúca z ochranného filmu (pred aplikáciou náplasti sa odstráni) a dvoch funkčných vrstiev: jednou je samolepiaca matricová vrstva obsahujúca fentanyl a druhou je vodeodolný nosný film.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Dospelí

Fentanyl Sandoz je indikovaný na liečbu ťažkej chronickej bolesti, ktorá si vyžaduje dlhodobé kontinuálne podávanie opioidov.

Deti

Dlhodobá liečba závažnej chronickej bolesti u detí od 2 rokov veku, ktoré sú liečené opioidmi.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dávkovanie fentanylu transdermálnych náplastí je potrebné individualizovať podľa stavu pacienta a po podaní pravidelne prehodnocovať. Má sa používať minimálna účinná dávka. Náplasti sú navrhnuté tak, aby dodali približne 25; 50; 75 a 100 µg/h fentanylu do systémového obehu, čo predstavuje približne 0,6; 1,2; 1,8 a 2,4 mg/deň.

Voľba začiatkovej dávky

Vhodná začiatková dávka transdermálnych náplastí obsahujúcich fentanyl sa má stanoviť podľa aktuálneho užívania opioidov pacientom. Odporúča sa, aby sa fentanylové náplasti používali u pacientov, u ktorých bola preukázaná tolerancia na opioidy. Ďalšie faktory, ktoré je potrebné zohľadniť zahŕňajú aktuálny celkový stav a zdravotný stav pacienta, vrátane telesných rozmerov, veku a rozsahu oslabenia ako aj stupňa tolerancie na opioidy.

Dospelí

Pacienti s toleranciou na opioidy

Prechod pacientov s toleranciou na opioidy z perorálnych alebo parenterálnych opioidov na Fentanyl Sandoz sa riadi prepočtom ekvianalgetických dávok uvedených nižšie. Dávka sa môže dodatočne titrovať smerom k vyšším alebo nižším hodnotám pomocou náplastí 12,5 (Fentanyl Sandoz nie je dostupný v sile 12,5 µg/h) alebo 25 µg/h, aby sa dosiahla najnižšia vhodná dávka fentanylu v závislosti od liečebnej odozvy a potreby dodatočnej analgézie.

Pacienti prvýkrát liečení opioidmi

Vo všeobecnosti sa u pacientov, ktorí doteraz neužívali opioidy neodporúča transdermálne podávanie. Majú sa zväziť alternatívne spôsoby podávania (perorálne, parenterálne). Aby nenastalo predávkovanie, odporúča sa, aby pacienti, ktorí doteraz neužívali opioidy, dostávali nízke dávky opioidov s okamžitým uvoľňovaním (napr. morfín, hydromorfón, oxykodón, tramadol a kodeín), s následnou titráciou až do dosiahnutia analgetickej dávky ekvivalentnej dávke fentanylových náplastí s rýchlosťou uvoľňovania 12,5 µg/h (Fentanyl Sandoz nie je dostupný v sile 12,5 µg/h) alebo 25 µg/h. Pacienti môžu následne prejsť na Fentanyl Sandoz.

Za okolností, kedy nie je možné začať perorálnymi opioidmi a fentanylové náplasti sa považujú za jedinou vhodnú možnosť liečby pre pacientov, ktorí doteraz opioidy nepoužívali, má sa zväziť výlučne len minimálna úvodná dávka (t.j. 12,5 µg/h (Fentanyl Sandoz nie je dostupný v sile 12,5 µg/h)). Za týchto okolností je nevyhnutné pacienta pozorne sledovať. Možnosť závažnej alebo život ohrozujúcej hypoventilácie je prítomná aj pri použití najnižšej dávky Fentanylu Sandoz v rámci úvodnej liečby pacientov doposiaľ neliečených opioidmi (pozri časti 4.4 a 4.9).

Ekvianalgetický prepočet

U pacientov, ktorí v súčasnosti užívajú opioidné analgetiká, sa má začiatková dávka Fentanylu Sandoz vypočítať na základe dennej dávky doposiaľ užívaného opioidu. Na výpočet vhodnej začiatkovej dávky Fentanylu Sandoz postupujte nasledovne.

1. Vypočítajte 24-hodinovú dávku (mg/deň) v súčasnosti užívaného opioidu.
2. Prepočítajte toto množstvo na ekvianalgetickú 24-hodinovú dávku perorálne podávaného morfinu. Použite pritom násobiace koeficienty uvedené v tabuľke 1 podľa cesty podávania.

3. Ak chcete stanoviť dávku Fentanylu Sandoz na základe vypočítanej 24-hodinovej ekvianalgetickej dávky morfinu, použite tabuľku 2 alebo 3 na prepočet dávky:
- Tabuľka 2 je určená pre dospelých pacientov, u ktorých je nevyhnutná rotácia opioidov alebo ktorí sú menej klinicky stabilní (prevodový pomer perorálneho morfinu k transdermálnemu fentanyl je približne 150:1).
 - Tabuľka 3 je určená pre dospelých pacientov na stabilnej a dobre tolerovanej liečbe opioidmi (prevodový pomer perorálneho morfinu k transdermálnemu fentanyl je približne 100:1).

Tabuľka 1: Prevodová tabuľka - násobiace koeficienty na prepočet dennej dávky doposiaľ užívaných opioidov na ekvianalgetickú 24-hodinovú dávku perorálneho morfinu
(mg/deň predch. opioidu x koeficient = ekvianalgetická 24-hodinová perorálna dávka morfinu)

predchádzajúci opioid	cesta podávania	násobiaci koeficient
morfín	perorálne	1 ^a
	parenterálne	3
buprenorfín	sublingválne	75
	parenterálne	100
kodeín	perorálne	0,15
	parenterálne	0,23 ^b
diamorfín	perorálne	0,5
	parenterálne	6 ^b
fentanyl	perorálne	-
	parenterálne	300
hydromorfón	perorálne	4
	parenterálne	20 ^b
ketobemidon	perorálne	1
	parenterálne	3
levorfanol	perorálne	7,5
	parenterálne	15 ^b
metadón	perorálne	1,5
	parenterálne	3 ^b
oxykodón	perorálne	1,5
	parenterálne	3
oxymorfón	rektálne	3
	parenterálne	30 ^b
petidín	perorálne	-
	parenterálne	0,4 ^b
tapentadol	perorálne	0,4
	parenterálne	-
tramadol	perorálne	0,25
	parenterálne	0,3

^a Perorálna/intramuskulárna sila morfinu bola odvodená na základe klinických skúseností u pacientov s chronickou bolesťou.

^b Na základe štúdií s jednorazovou dávkou, kde sa intramuskulárna dávka každej aktívnej látky porovnávala s morfinom na stanovenie relatívnej účinnosti. Perorálne dávky sú dávky, ktoré sú odporúčané pri prechode z parenterálneho na perorálne podávanie.

Zdroj: Upravené podľa 1) Foley KM. The treatment of cancer pain. NEJM 1985; 313 (2): 84-95 and 2) McPherson ML. Introduction to opioid conversion calculations. Z: Demystifying Opioid Conversion Calculations: A Guide for Effective Dosing. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists; 2010:1-15.

Tabuľka 2: Odporúčané začiatkové dávky Fentanylu Sandoz odvodené od dennej dávky perorálneho morfinu (u pacientov vyžadujúcich rotáciu opioidov alebo klinicky menej stabilných pacientov: prevodový pomer perorálneho morfinu k transdermálnemu fentanylu je približne 150:1)

24-hodinová perorálna dávka morfinu (mg/deň)	dávka Fentanylu Sandoz (µg/h)
<90	12,5
90-134	25
135-224	50
225-314	75
315-404	100
405-494	125
495-584	150
585-674	175
675-764	200
765-854	225
855-944	250
945-1034	275
1035-1124	300

¹ V klinických štúdiách boli dávky perorálneho morfinu v tomto intervale použité ako základ pre prevod na fentanylové transdermálne náplasti.

Tabuľka 3: Odporúčané začiatkové dávky Fentanylu Sandoz odvodené od dennej dávky perorálneho morfinu (u pacientov na stabilnej alebo dobre tolerovanej liečbe opioidmi: prevodový pomer perorálneho morfinu k transdermálnemu fentanylu je približne 100:1)

24-hodinová perorálna dávka morfinu (mg/deň)	dávka Fentanylu Sandoz (µg/h)
≤ 44	12,5
45-89	25
90-149	50
150-209	75
210-269	100
270-329	125
330-389	150
390-449	175
450-509	200
510-569	225
570-629	250
630-689	275
690-749	300

Počiatkové vyhodnotenie maximálneho analgetického účinku Fentanylu Sandoz nie je možné skôr ako po 24-hodinovej aplikácii. Tento odstup je spôsobený postupným zvyšovaním sérovej koncentrácie fentanylu počas 24 hodín od prvého nalepenia náplasti.

Predchádzajúca analgetická liečba sa má vysadzovať postupne od prvej aplikácie náplasti až po dosiahnutie analgetickej účinnosti Fentanylu Sandoz.

Titrácia dávky a udržiavacia liečba

Fentanyl Sandoz náplast' sa má meniť každých 72 hodín.

Dávka sa má titrovať individuálne, na základe denného užívania doplnkovej analgézie, až kým sa nedosiahne rovnováha medzi analgetickou účinnosťou a znášanlivosťou. Titrácia dávky, ak je to nevyhnutné, má prebiehať v titračných krokoch od 12,5 µg/h alebo 25 µg/h, pričom treba vziať do úvahy doplnkové analgetické požiadavky pacienta (perorálny morfin 90 mg/deň ≈ Fentanyl Sandoz 25 µg/h) a jeho stav bolesti. Po zvýšení dávky môže dosiahnutie rovnovážneho stavu na novej úrovni dávkovania trvať až 6 dní. Preto majú pacienti po zvýšení dávky používať náplast' s vyššou dávkou počas dvoch 72-hodinových období predtým, ako dôjde k ďalšiemu zvýšeniu dávky.

Pri dávkach vyšších ako 100 µg/h sa môže použiť viac ako jedna náplast' Fentanylu Sandoz. Pacienti môžu vyžadovať pravidelné doplnkové dávky krátkodobo pôsobiacich analgetík v dôsledku náhleho zhoršenia bolesti. Ak dávka fentanylových náplasti prekročí 300 µg/h, niektorí pacienti môžu vyžadovať dodatočné alebo alternatívne analgetické metódy.

Pri absencii adekvátnej kontroly bolesti sa má zvážiť možnosť hyperalgie, tolerance a progresie základného ochorenia (pozri časť 4.4).

Ak je analgézia nedostatočná len pri prvej aplikácii, fentanylové náplasti je možné nahradiť po 48 hodinách náplast'ou s rovnakou dávkou, prípadne sa môže dávka po 72 hodinách zvýšiť.

Ak je potrebné náplast' vymeniť (napríklad ak odpadne) pred uplynutím 72 hodín, náplast' s rovnakou silou sa aplikuje na iné miesto na pokožke. Tento postup môže spôsobiť zvýšenú sérovú koncentráciu (pozri časť 5.2) a pacienta je potrebné dôsledne sledovať.

Trvanie a ciele liečby

Pred začatím liečby Fentanylom Sandoz sa má v súlade s usmerneniami k riadeniu bolesti dohodnúť s pacientom liečebná stratégia vrátane trvania liečby a cieľov liečby a plán na ukončenie liečby. Počas liečby musí byť medzi lekárom a pacientom častý kontakt s cieľom vyhodnotiť potrebu pokračujúcej liečby, zvážiť prerušenie liečby a v prípade potreby upraviť dávkovanie. Ak neexistuje primeraná kontrola bolesti, má sa zvážiť možnosť hyperalgie, tolerance a progresie základného ochorenia (pozri časť 4.4).

Prerušenie používania fentanylových transdermálnych náplasti

Ak je nevyhnutné prerušiť liečbu fentanylovými náplast'ami, náhrada inými opioidmi má byť postupná od nízkych dávok s pomalým zvyšovaním. Dôvodom je postupné klesanie hladín fentanylu po odstránení fentanylovej náplasti. Pokles sérovej koncentrácie fentanylu o 50% môže trvať 20 alebo viac hodín. Všeobecne platí, že prerušenie opioidnej analgézie má byť postupné, aby sa nevyskytli príznaky z vysadenia (pozri časť 4.8). Bolo hlásené, že rýchle vysadenie opioidných analgetík u pacientov, ktorí sú fyzicky závislí na opioidoch, má za následok závažné abstinenčné príznaky a nekontrolovanú bolesť. Znižovanie dávky má byť založené na individuálnej dávke, trvaní liečby a reakcii pacienta na bolesť a abstinenčné príznaky. Pacienti dlhodobo liečení môžu potrebovať postupnejšie znižovanie dávky. U pacientov, ktorí boli liečení krátkodobo, je možné zvážiť rýchlejšie znižovanie dávky.

U niektorých pacientov sa môžu po zmene alebo úprave dávky objaviť príznaky z vysadenia opioidov. Údaje v tabuľkách 1, 2 a 3 sa majú používať len na prevod z iných opioidov na Fentanyl Sandoz a nie z liečby Fentanylom Sandoz na iné liečby, aby sa nestalo, že sa stanoví príliš vysoká dávka nového analgetika a aby nedošlo k predávkovaniu.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

Starší pacienti sa musia dôsledne sledovať a dávka sa musí stanoviť individuálne podľa stavu pacienta (pozri časti 4.4 a 5.2).

U starších pacientov, ktorí opioidy ešte neužívali je potrebné liečbu zvážiť len ak prínosy prevažujú nad rizikami. V takýchto prípadoch sa má zvážiť začiatková dávka fentanylových náplastí len 12,5 µg/h.

Porucha funkcie obličiek a pečene

Pacienti s poruchou funkcie obličiek alebo pečene musia byť dôsledne sledovaní a dávka sa musí stanoviť individuálne podľa stavu pacienta (pozri časti 4.4 a 5.2).

U pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene, ktorí opioidy ešte neužívali, sa má o liečbe uvažovať len ak prínosy prevažujú nad rizikami. V takýchto prípadoch sa má zvážiť začiatková dávka fentanylových náplastí len 12,5 µg/h.

Pediatrická populácia

Deti vo veku 16 rokov a staršie

Riadte sa dávkovaním pre dospelých.

Deti vo veku 2 až 16 rokov

Fentanylové transdermálne náplasti sa majú používať len u pediatrických pacientov, ktorí tolerujú liečbu opioidmi (vo veku 2-16 rokov) a ktorí už dostávajú aspoň 30 mg perorálneho ekvivalentu morfinu za deň. Pre prechod z perorálnej alebo parenterálnej liečby opioidmi na fentanylové náplasti u pediatrických pacientov použite postup ekvianalgetickej konverzie (Tabuľka 1) a odporúčanú dávku fentanylových náplastí na základe dennej perorálnej dávky morfinu (Tabuľka 4).

Tabuľka č. 4: Odporúčaná dávka fentanylu v transdermálnej náplasti pre pediatrických pacientov¹ na základe dennej perorálnej dávky morfinu²

Perorálna 24-hodinová dávka morfinu (mg/deň)	Fentanyl Sandoz dávka (µg/h)
30-44	12,5
45-134	25

¹ Konverzia na dávky fentanylových náplastí vyššie ako 25 µg/h je u pediatrických pacientov rovnaká ako u dospelých (pozri Tabuľka 2).

² Tieto rozsahy denných perorálnych dávok morfinu boli v klinických skúškach použité ako základ pri konverzii na fentanyl v transdermálnych náplastiach.

V dvoch pediatrických štúdiách sa požadovaná dávka fentanylu v transdermálnej náplasti vypočítala konzervatívne: perorálna denná dávka 30-44 mg morfinu alebo ekvivalentná dávka opioidu sa nahradila jednou fentanylovou transdermálnou náplastou 12,5 µg/h. Je potrebné poznamenať, že táto schéma konverzie pre deti platí len pri prechode z morfinu podávaného perorálne (alebo jeho ekvivalentu) na fentanylové náplasti. Schéma konverzie sa nemôže použiť pri prechode z Fentanylu Sandoz na iné opioidy z dôvodu rizika predávkovania.

Analgetický účinok prvej dávky fentanylových náplastí nebude v priebehu prvých 24 hodín optimálny. Z toho dôvodu má pacient po prechode na fentanylové transdermálne náplasti počas prvých 12 hodín užívať aj predchádzajúce analgetiká v pravidelnej dávke. Počas ďalších 12 hodín sa majú tieto analgetiká podávať podľa klinickej potreby.

Odporúča sa sledovať pacienta kvôli nežiaducim udalostiam, ktoré môžu zahŕňať hypoventiláciu, minimálne 48 hodín po nalepení fentanylovej náplasti alebo pri zvyšovaní dávky (pozri časť 4.4).

Fentanyl Sandoz sa nemá používať u detí vo veku do 2 rokov vzhľadom na to, že nebola overená jeho bezpečnosť a účinnosť.

Titrácia dávky a udržiavacia dávka u detí

Náplasti Fentanyl Sandoz sa majú meniť každých 72 hodín. Dávka sa má titrovať individuálne, až kým sa nedosiahne rovnováha medzi analgetickou účinnosťou a znášanlivosťou. Dávka sa nesmie zvyšovať v intervaloch kratších ako 72 hodín. Ak je analgetický účinok fentanylových náplastí nedostatočný, majú sa podávať doplnkové dávky morfinu alebo iného krátko účinkujúceho opioidu. V závislosti od potreby ďalšej analgézie a stavu bolesti u dieťaťa, sa lekár môže rozhodnúť zvýšiť dávku fentanylu. Dávka sa má upravovať v krokoch po 12,5 µg/h.

Spôsob podávania

Fentanyl Sandoz je určený na transdermálne použitie.

Fentanylové transdermálne náplasti sa majú aplikovať na nepodráždenú a neožiarenú pokožku na rovný povrch na trupe alebo na hornej časti paže.

U malých detí je najlepším miestom aplikácie náplasti horná časť chrbta, kde sa minimalizuje možnosť odstránenia náplasti dieťaťom.

Ochlpenie na mieste aplikácie (uprednostňuje sa plocha bez ochlpenia) je potrebné pred aplikáciou ostrihať (nie oholiť). Ak je potrebné miesto aplikácie fentanylovej náplasti pred aplikáciou očistiť, má sa použiť čistá voda. Nemajú sa používať mydlá, oleje, krémy ani iné látky, ktoré môžu podráždiť kožu alebo ovplyvniť jej vlastnosti. Pred aplikáciou náplasti musí byť pokožka úplne suchá. Pred použitím sa majú náplasti skontrolovať. Narezané, rozstrihnuté alebo akýmkoľvek spôsobom poškodené náplasti sa nemajú použiť.

Fentanyl Sandoz sa má aplikovať okamžite po vybratí z uzavretého obalu. Ak chcete náplast vybrať z ochranného balenia, nájdite pripravené nastrihnutie. Prehnite celý okraj vrečka. Otvárajte vrečko po oboch stranách, vrečko pritom otvárajte ako knihu. Ochranný podklad náplasti je rozstrihnutý. Odlepte prvú polovicu ochranného podkladu z náplasti. Nedotýkajte sa lepidelového povrchu náplasti. Nalepte lepidlovú časť náplasti na kožu. Odstráňte druhú časť ochranného podkladu z náplasti. Prilepte celú náplast na kožu jemným pritlačením dlaňou na približne 30 sekúnd. Uistite sa, že okraje náplasti sú dobre prilepené. Potom si umyte ruky čistou vodou.

Fentanyl Sandoz môže byť nalepený nepretržite 72 hodín. Po odstránení predchádzajúcej transdermálnej náplasti nová náplast sa má aplikovať na iné miesto na pokožke. Pred nalepením novej náplasti na to isté miesto na koži musí uplynúť niekoľko dní.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo, zvyškovú kolofóniu (hydrogenovanú), sóju, arašidy alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Akútna alebo pooperačná bolesť, pretože počas krátkodobého použitia nie je možná titrácia dávky a pretože môže dôjsť k závažnej a život ohrozujúcej hypoventilácii.

Závažný útlm dýchania.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pacienti, u ktorých sa vyskytli závažné nežiaduce účinky sa majú monitorovať najmenej 24 hodín po odstránení fentanylovej náplasti alebo aj dlhšie v závislosti od klinických príznakov, pretože sérové koncentrácie fentanylu klesajú postupne a na približne 50 % sú znížené po 20 až 27 hodinách.

Pacienti a ich opatrovatelia musia byť poučení, že Fentanyl Sandoz obsahuje účinnú látku v množstve, ktoré môže byť smrteľné, hlavne pre dieťa. Preto sa musia všetky náplasti uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí - pred aj po použití.

Z dôvodu rizík, vrátane smrteľných následkov spojených s náhodným požitím, nesprávnym použitím a zneužitím, musia byť pacienti a ich opatrovatelia upozornení, aby uchovávali Fentanyl Sandoz na bezpečnom a zaistenom mieste, neprístupnom pre iných ľudí.

Pacienti, ktorí ešte neboli liečení opioidmi a stavy netolerujúce opioidy

Používanie fentanylových náplastí u pacientov, ktorí ešte neboli liečení opioidmi bol spájaný s veľmi zriedkavými prípadmi ťažkého útlmu dýchania a/alebo úmrtia v prípadoch, kedy sa náplasti používali ako prvotná liečba opioidmi, zvlášť u pacientov s neonkologickou bolesťou. Pri začatí liečby u pacientov, ktorí ešte neboli liečení opioidmi, hlavne u starších pacientov alebo u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene existuje riziko závažnej alebo život ohrozujúcej hypoventilácie aj pri použití najnižšej dávky Fentanylu Sandoz. Tendencia k vzniku tolerancie sa u jednotlivcov výrazne líši. Odporúča sa, aby sa fentanylové náplasti používali u pacientov, u ktorých bola preukázaná tolerancia na opioidy (pozri časť 4.2).

Útlm dýchania

Fentanylové náplasti môžu u niektorých pacientov spôsobiť signifikantný útlm dýchania, a preto musia byť pacienti kvôli tomuto účinku sledovaní. Útlm dýchania môže pretrvávať aj po odstránení fentanylovej náplasti. Výskyt útlmu dýchania narastá so zvyšovaním dávky fentanylovej náplasti (pozri časť 4.9).

Opioidy môžu spôsobiť poruchy dýchania súvisiace so spánkom, vrátane centrálného spánkového apnoe (central sleep apnoea CSA) a hypoxie súvisiacej so spánkom. Užívanie opioidov zvyšuje riziko CSA v závislosti od dávky. U pacientov s CSA, je potrebné zvážiť zníženie celkovej dávky opioidov.

Riziko vyplývajúce zo súbežného používania s liekmi tlmiacimi centrálny nervový systém (CNS), ako sú benzodiazepíny, vrátane alkoholu a narkotík tlmiacich CNS

Súbežné používanie fentanylových transdermálnych náplastí s liekmi tlmiacimi CNS, ako sú benzodiazepíny alebo podobné lieky, vrátane alkoholu a narkotík tlmiacich CNS, môže zvýšiť nežiaduce účinky fentanylových náplastí, čo môže viesť k sedácii, respiračnej depresii, kóme a smrti. Vzhľadom na tieto riziká je potrebné vyhnúť sa súbežnému používaniu.

Ak je súbežné použitie fentanylových náplastí a liekov tlmiacich CNS klinicky nevyhnutné, majú sa použiť najnižšie účinné dávky oboch liekov a liečba má trvať čo najkratšie. Pacientov je potrebné starostlivo sledovať z hľadiska prejavov a príznakov respiračnej depresie a sedácie. V tejto súvislosti sa dôrazne odporúča informovať pacientov a ich opatrovateľov o týchto príznakoch (pozri časť 4.5).

Chronické ochorenie pľúc

U pacientov s chronickým obštrukčným alebo iným ochorením pľúc môže fentanyl v transdermálnych náplastiach vyvolať viacero závažných nežiaducich reakcií. U týchto pacientov môžu opioidy spomaliť dýchanie a zvýšiť rezistenciu dýchacích ciest.

Účinky dlhodobej liečby a tolerancia

U všetkých pacientov sa pri opakovanom podávaní opioidov môže vyvinúť tolerancia k analgetickým účinkom, hyperalgezia, fyzická a psychická závislosť, zatiaľ čo pre niektoré nežiaduce účinky, ako je zápcha vyvolaná opioidmi, sa vyvinie neúplná tolerancia. Najmä u pacientov s chronickou bolesťou nesúvisiacou s rakovinou bolo hlásené, že pri kontinuálnej liečbe opioidmi sa nemusí v dlhodobom horizonte dosiahnuť významné zlepšenie intenzity bolesti. Počas liečby má byť častý kontakt medzi lekárom a pacientom, aby sa vyhodnotila potreba pokračujúcej liečby (pozri časť 4.2). Keď sa rozhodne, že pokračovanie nie je prospešné, mala by sa na odstránenie abstinenčných príznakov použiť postupná titrácia nadol.

Používanie náplastí Fentanyl Sandoz neprerušujte náhle u pacienta fyzicky závislého na opioidoch. Abstinenčný syndróm sa môže objaviť po náhlom prerušení terapie alebo znížení dávky. Bolo hlásené, že rýchle zníženie dávky náplastí s fentanylom pacienta fyzicky závislého na opioidoch môže viesť k závažným abstinenčným príznakom a nekontrolovanej bolesti (pozri časti 4.2 a 4.8). Keď pacient už nevyžaduje liečbu, odporúča sa postupne znižovať dávku, aby sa minimalizovali abstinenčné príznaky. Znižovanie z vysokej dávky môže trvať týždne až mesiace. Abstinenčný

syndróm z vysadenia opioidných liekov je charakterizovaný niektorými alebo všetkými z nasledujúcich: nepokoj, slzenie, rinorea, zívanie, potenie, zimnica, myalgia, mydriáza a palpitácie. Môžu sa vyvinúť aj ďalšie príznaky vrátane podráždenosti, nepokoja, úzkosti, hyperkinézy, chvenia, slabosti, nespavosti, anorexie, kŕčov v bruchu, nevoľnosti, vracania, hnačky, zvýšeného krvného tlaku, zvýšenej dychovej frekvencie alebo srdcovej frekvencie.

Porucha užívania opioidov (opioid use disorder, OUD) (zneužívanie a závislosť)

Opakované používanie opioidov môže viesť k návyku, fyzickej a psychickej závislosti. Fentanyl môže byť zneužitý podobným spôsobom ako iné opioidy.

Opakované používanie Fentanylu Sandoz môže viesť k OUD. Vyššia dávka a dlhšie trvanie liečby opioidmi môžu zvýšiť riziko vzniku OUD. Zneužitie alebo úmyselné nesprávne použitie Fentanylu Sandoz môže mať za následok predávkovanie a/alebo smrť. Riziko vzniku OUD je zvýšené u pacientov s osobnou alebo rodinnou anamnézou (rodičia alebo súrodenci) s poruchami užívania návykových látok (vrátane poruchy užívania alkoholu), u súčasných fajčiarov alebo u pacientov s osobnou anamnézou iných porúch duševného zdravia (napr. závažná depresia, úzkosť a poruchy osobnosti).

Pred začatím liečby Fentanylom Sandoz a počas liečby sa majú s pacientom dohodnúť ciele liečby a plán ukončenia liečby (pozri časť 4.2). Pred liečbou a počas liečby má byť pacient informovaný aj o rizikách a prejavoch OUD. Ak sa tieto prejavy objavujú, pacientov treba informovať, aby sa obrátili na svojho lekára.

U pacientov liečených opioidnými liekmi je potrebné sledovať prejavy OUD, ako je správanie pri zadovážovaní lieku (napr. príliš časté žiadosti o predpis lieku), obzvlášť u pacientov so zvýšeným rizikom. To zahŕňa prehľad súbežne podávaných opioidov a psychoaktívnych liekov (ako sú benzodiazepíny). U pacientov s prejavmi a príznakmi OUD je potrebné zväziť konzultáciu so špecialistom na závislosti. Ak má dôjsť k vysadeniu opioidov (pozri časť 4.4).

Lieková závislosť a potenciál zneužitia

Po opakovanom podávaní opioidov sa môže vyvinúť tolerancia a fyzická a psychická závislosť.

Fentanyl sa môže zneužiť podobným spôsobom ako iné opioidné agonisty. Abúzus alebo úmyselné zneužitie Fentanylu Sandoz môže viesť k predávkovaniu a/alebo smrti. Pacienti s predchádzajúcou anamnézou liekovej závislosti/závislosti od alkoholu sú viac riziková z hľadiska vzniku závislosti a abúzu liečby opioidmi. Pacienti so zvýšeným rizikom abúzu opioidov môžu byť napriek tomu primerane liečení opioidnými liekmi s modifikovaným uvoľňovaním; avšak títo pacienti budú vyžadovať sledovanie prejavov zneužívania, abúzu alebo závislosti.

Ochorenia centrálného nervového systému vrátane zvýšeného intrakraniálneho tlaku

Fentanylové náplasti sa majú s opatrnosťou aplikovať pacientom, ktorí môžu byť citliví najmä na intrakraniálne účinky retencie CO₂, najmä pacientom s príznakmi zvýšeného intrakraniálneho tlaku, poruchami vedomia alebo kómou. Fentanylové náplasti sa majú používať so zvýšenou opatrnosťou u pacientov s nádormi mozgu.

Choroby srdca

Fentanyl môže spôsobiť bradykardiu, a preto sa má u pacientov s bradyarytmiami používať s opatrnosťou.

Hypotenzia

Opioidy môžu vyvolať hypotenziu, najmä u pacientov s hypovolémiou. Podstatné je, aby sa symptomatická hypotenzia a/alebo hypovolémia korigovali pred začatím liečby fentanylom transdermálnymi náplastami.

Porucha funkcie pečene

Pretože sa fentanyl v pečeni metabolizuje na neaktívne metabolity, porucha funkcie pečene môže spomaliť jeho elimináciu. Pacientov s poruchou funkcie pečene, ktorí používajú fentanylové náplasti treba starostlivo sledovať kvôli prejavom toxicity spôsobenej fentanylom a v prípade potreby znížiť dávku fentanylových náplastí (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Aj keď sa nepredpokladá, že by porucha funkcie obličiek mala klinicky relevantný vplyv na elimináciu fentanylu, odporúča sa zvýšená opatrnosť, pretože u tejto populácie pacientov sa nehodnotila farmakokinetika fentanylu (pozri časť 5.2). Ak sa pacientom s poruchou funkcie obličiek aplikujú fentanylové náplasti, je potrebné ich starostlivo sledovať kvôli prejavom toxicity fentanylu a v prípade potreby im znížiť dávku. Ďalšie obmedzenia sa vzťahujú na pacientov s poruchou funkcie obličiek, ktorí doteraz neboli liečení opioidmi (pozri časť 4.2).

Aplikácia pri horúčke/externom teple

Pri zvýšenej teplote pokožky sa môže koncentrácia fentanylu zvyšovať (pozri časť 5.2). Pacientov s horúčkou je preto potrebné sledovať kvôli možnému výskytu nežiaducich účinkov opioidov a ak je to nevyhnutné, dávka fentanylu v náplastiach sa má upraviť. Existuje riziko teplotne závislého zvýšenia uvoľňovania fentanylu zo systému, vedúce k možnému predávkovaniu a smrti.

Všetkých pacientov je potrebné upozorniť, aby sa vyhli expozícii miesta aplikácie fentanylových náplastí priamemu vplyvu vonkajších tepelných zdrojov, ako sú napríklad ohrievacie podložky, deky, vyhrievané vodné postele, solárne alebo infračervené lampy, opaľovanie, termofory, dlhotrvajúce teplé kúpele, sauny a horúce kúpele vo vírivke.

Sérotonínový syndróm

Opatrnosť sa odporúča, ak sa fentanyl v transdermálnych náplastiach podáva súbežne s liekmi, ktoré ovplyvňujú sérotonergné neurotransmiterové systémy.

Rozvoj potenciálne život ohrozujúceho sérotonínového syndrómu môže nastať pri súčasnom podávaní sérotonergných liekov, ako sú selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI) a inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a norepinefrínu (SNRI), a s liekmi, ktoré zhoršujú metabolizmus sérotonínu (vrátane inhibítorov monoaminoxidázy [IMAO]). Táto situácia môže nastať v rámci odporúčanej dávky.

Sérotonínový syndróm môže zahŕňať mentálne zmeny, (napr. agitácia, halucinácie, kóma), autonómnou nestabilitu (napr. tachykardiu, labilný krvný tlak, hypertermiu), neuromuskulárne abnormality (napr. hyperreflexia, poruchy koordinácie, stuhnutosť) a/alebo gastrointestinálne príznaky (napr. nevoľnosť, vracanie, hnačka).

V prípade podozrenia na sérotonínový syndróm, liečba Fentanylom Sandoz sa má prerušiť.

Inhibítory CYP3A4

Súbežné používanie fentanylových náplastí s inhibítormi cytochrómu P450 3A4 (CYP3A4) môže viesť k zvýšeniu plazmatických koncentrácií fentanylu, čo by mohlo zvýšiť alebo predĺžiť oba, terapeutické aj nežiaduce účinky a môže spôsobiť závažný útlm dýchania. Neodporúča sa preto súbežné používanie Fentanylu Sandoz a užívanie inhibítorov CYP3A4, pokiaľ prínosy neprevážia zvýšené riziko nežiaducich účinkov. Vo všeobecnosti majú pacienti po ukončení užívania inhibítora CYP3A4 počkať 2 dni než si prilepia prvú náplasť Fentanyl Sandoz. Trvanie inhibície sa však môže líšiť a pri niektorých inhibítoroch CYP3A4 s dlhým polčasom eliminácie, ako je napríklad amiodarón, alebo pri inhibítoroch s časovou závislosťou, ako je erytromycín, idelalisib, nikardipín a ritonavir, môže byť potrebné toto obdobie predĺžiť. Pred prvou aplikáciou náplasti Fentanyl Sandoz je preto potrebné oboznámiť sa s informáciami o inhibítore CYP3A4 z hľadiska polčasu účinnej látky a trvania inhibičného účinku. Pacient, ktorý sa lieči fentanylovými náplastami má pred začatím liečby inhibítorom CYP3A4 počkať aspoň 1 týždeň po odstránení poslednej náplasti. Ak nie je možné sa vyhnúť súbežnému používaniu fentanylových náplastí a inhibítora CYP3A4, odporúča sa dôkladné sledovanie z hľadiska výskytu prejavov a príznakov zvýšeného alebo predĺženého terapeutického účinku a nežiaducich účinkov fentanylu (hlavne útlm dýchania) a dávka fentanylových náplastí sa musí znížiť prípadne používanie prerušiť ak je to potrebné (pozri časť 4.5).

Súbežné používanie so zmiešanými agonistami/antagonistami opioidov

Súbežné užívanie s buprenorfinom, nalbufinom alebo pentazocínom sa neodporúča (pozri aj časť 4.5).

Náhodná expozícia v dôsledku prenosu náplasti

Náhodný prenos fentanylovej transdermálnej náplasti na kožu osoby, ktorá nepoužíva náplast' (najmä dieťaťa) pri používaní spoločnej postele alebo pri tesnom fyzickom kontakte s používateľom náplasti, môže viesť k predávkovaniu opioidmi u osoby, ktorá nepoužíva náplast'. Pacienti majú byť upozornení, že pokiaľ dôjde k náhodnému prenosu, prenesená náplast' sa musí okamžite odstrániť z kože osoby, ktorá nepoužíva náplast' (pozri časť 4.9).

Použitie u starších pacientov

Údaje zo štúdií intravenózneho podávania fentanylu naznačujú, že starší pacienti môžu mať znížený klírens, predĺžený polčas a môžu citlivejšie reagovať na liečivo ako mladší pacienti. Ak používajú fentanylové náplasti starší pacienti, majú sa pozorne sledovať pre prejavy toxicity fentanylu a ak je to potrebné, dávka sa má znížiť (pozri časť 5.2).

Gastrointestinálny trakt

Opioidy zvyšujú tonus hladkého svalstva gastrointestinálneho traktu a znižujú jeho propulzívne kontrakcie. Výsledné predĺženie doby prechodu gastrointestinálnym traktom môže byť zodpovedné za konstipáciu účinnosť fentanylu. Pacienti majú byť upozornení na preventívne opatrenia proti obstipácii a má sa zvážiť profylaktické užívanie laxatív. Zvláštna opatrnosť je potrebná u pacientov s chronickou obstipáciou. Ak je prítomný alebo je podozrenie na paralytický ileus, liečba Fentanylom Sandoz sa má ukončiť.

Pacienti s myasténiou gravis

Môžu sa vyskytnúť neepileptické (myo)klonické reakcie. Pri liečbe pacientov s myasténiou gravis je potrebná opatrnosť.

Pediatrická populácia

Fentanyl Sandoz sa nemá používať u pediatrických pacientov, ktorí ešte nikdy neužívali opioidy (pozri časť 4.2). Existuje riziko závažnej alebo život ohrozujúcej hypoventilácie bez ohľadu na podanú dávku fentanylu z transdermálnej náplasti.

Použitie fentanylových transdermálnych náplasti sa neštudovalo u detí mladších ako 2 roky.

Fentanyl Sandoz sa má podávať iba deťom vo veku 2 roky a starším, ktoré tolerujú opioidy (pozri časť 4.2).

Na ochranu pred náhodným požitím deťmi buďte opatrní pri výbere miesta aplikácie fentanylových náplasti (pozri časti 4.2 a 6.6) a pozorne skontrolujte prínavosť náplasti.

Opioidmi vyvolaná hyperalgezia (opioid induced hyperalgesia, OIH)

OIH je paradoxná odpoveď na opioid, pri ktorej dochádza k zvýšenému vnímaniu bolesti napriek stabilnej alebo zvýšenej expozícii opioidom. Líši sa od tolerance, v ktorej sú na dosiahnutie rovnakého analgetického účinku alebo liečbu opakujúcej sa bolesti potrebné vyššie dávky opioidov. OIH sa môže prejaviť ako zvýšená bolesť, generalizovaná bolesť (t.j. menej ohnisková) alebo bolesť z bežných (t.j. nebolestivých) podnetov (alodýnia) bez dôkazu progresie ochorenia. Ak existuje podozrenie na OIH, dávka opioidu sa má znížiť alebo postupne znižovať, ak je to možné.

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakodynamické interakcie

Lieky s účinkom na CNS/lieky tlmiace CNS, vrátane alkoholu a narkotík tlmiacich CNS

Súbežné používanie fentanylových transdermálnych náplasti s inými liekmi s tlmivým účinkom na CNS (vrátane benzodiazepínov a iných sedatív/hypnotík, opioidov, celkových anestetík, fenotiazínov, trankvilizérov, antihistaminík so sedatívnym účinkom, alkoholu a narkotík tlmiacich CNS),

myorelaxancií a gabapentínoidov (gabapentín a pregabalín) môže disproporčne zvýšiť tlmivý účinok na CNS; zahŕňajúci respiračnú depresiu, hypotenziu, hlbokú sedáciu, kómu alebo smrť. Preto si použitie ktoréhokoľvek z vyššie uvedených liekov podávaných súbežne s Fentanylom Sandoz vyžaduje zvláštnu starostlivosť a sledovanie pacienta. Dávka a trvanie súbežnej liečby majú byť obmedzené (pozri časť 4.4).

Inhibítory monoaminoxidázy(IMAO)

Transdermálne náplasti obsahujúce fentanyl sa neodporúčajú používať u pacientov, ktorí vyžadujú súbežné podávanie IMAO. Boli hlásené závažné a nepredvídateľné interakcie s IMAO, vrátane zosilnenia účinkov opiátov alebo zosilnenia sérotoninergných účinkov. Fentanyl Sandoz sa preto nemá používať počas 14 dní po prerušení liečby s IMAO.

Lieky so sérotonerným účinkom

Súbežné podávanie transdermálneho fentanylu so sérotonerným liekom, ako sú selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI), inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a norepinefrínu (SNRI) alebo inhibítory monoaminoxidázy (IMAO), môže zvyšovať riziko sérotonínového syndrómu, potenciálne život ohrozujúceho stavu (pozri tiež časť 4.4).

Súbežné užívanie miešaných agonistov/antagonistov opioidov

Súbežné užívanie buprenorfinu, nalbufinu alebo pentazocínu sa neodporúča. Majú vysokú afinitu k opioidným receptorom s relatívne nízkou vnútornou aktivitou a preto čiastočne antagonistujú analgetický účinok fentanylu a môžu indukovať abstinenčné príznaky u pacientov závislých od opioidov (pozri tiež časť 4.4).

Farmakokinetické interakcie

Inhibítory cytochrómu P450 3A4 (CYP3A4)

Fentanyl, liečivo s vysokým klírensom sa rýchlo a extenzívne metabolizuje predovšetkým prostredníctvom CYP3A4.

Súbežné používanie fentanylových náplastí s inhibítormi cytochrómu P450 (CYP3A4) môže viesť k zvýšeniu plazmatických koncentrácií fentanylu, čo môže zvýšiť alebo predĺžiť terapeutické a zároveň aj nežiaduce účinky a môže spôsobiť závažný útlm dýchania. Rozsah interakcie so silnými inhibítormi CYP3A4 môže byť vyšší než v prípade slabých alebo stredne silných inhibítorov CYP3A4.

Po súbežnom podávaní inhibítorov CYP3A4 s transdermálnym fentanylom sa hlásili prípady závažného útlmu dýchania, vrátane smrteľného prípadu po súbežnom podaní so stredne silným inhibítorom CYP3A4. Súbežné používanie inhibítorov CYP3A4 a fentanylových náplastí sa neodporúča pokiaľ pacient nie je dôsledne sledovaný (pozri časť 4.4). Príklady účinných látok, ktoré môžu zvyšovať koncentráciu fentanylu: amiodarón, cimetidín, klaritromycín, diltiazem, erytromycín, flukonazol, itraconazol, ketokonazol, nefazodón, ritonavir, verapamil a vorikonazol (tento zoznam nie je úplný).

Po súbežnom podávaní slabých, stredne silných alebo silných inhibítorov CYP3A4 s krátkodobým podávaním intravenózneho fentanylu bolo zníženie klírens fentanylu štandardne $\leq 25\%$, avšak pri ritonavire (silný inhibítor CYP3A4) sa klírens fentanylu znížil v priemere o 67%. Rozsah interakcie inhibítorov CYP3A4 s dlhodobo transdermálne podávaným fentanylom nie je známy, avšak môže byť väčší než pri krátkodobom intravenóznom podávaní (pozri tiež časť 4.4).

Induktory cytochrómu P450 3A4 (CYP3A4)

Súbežné používanie transdermálneho fentanylu s induktormi CYP3A4 môže spôsobiť zníženie plazmatickej koncentrácie fentanylu a požadovaného terapeutického účinku. Pri súbežnom užívaní induktorov CYP3A4 a Fentanylu Sandoz sa odporúča zvýšiť pozornosť. Môže byť potrebné zvýšiť dávku Fentanylu Sandoz, alebo môže byť potrebná zmena na inú látku s analgetickým účinkom. Zníženie dávky fentanylu a dôsledné sledovanie sa odporúča v prípade, že sa očakáva ukončenie súbežnej liečby s induktorom CYP3A4. Účinky induktora sa znižujú postupne a môžu spôsobiť zvýšenie plazmatickej koncentrácie fentanylu, čo môže spôsobiť zvýšenie alebo predĺženie

terapeutických a nežiaducich účinkov a môže spôsobiť závažný útlm dýchania. Dôsledné sledovanie musí pokračovať až do dosiahnutia stabilného účinku lieku. Príklady účinných látok, ktoré môžu znížiť plazmatické koncentrácie fentanylu: karbamazepín, fenobarbital, fenytoín a rifampicín (zoznam nie je úplný).

Pediatrická populácia

Štúdie interakcií boli uskutočnené len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití fentanylových transdermálnych náplastí u tehotných žien. Štúdie na zvieratách preukázali určitú reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí, aj keď sa zistilo, že fentanyl pri použití ako intravenózne anestetikum, prechádza cez placentu počas gravidity u ľudí. U novorodencov žien, ktoré chronicky používali fentanylové transdermálne náplasti počas gravidity, boli hlásené neonatálne abstinenčné príznaky. Fentanyl Sandoz sa nemá používať počas gravidity pokiaľ to nie je nevyhnutné.

Neodporúča sa používať Fentanyl Sandoz počas pôrodu, pretože sa nemá používať pri akútnej a pooperačnej bolesti (pozri časť 4.3). Okrem toho, keďže fentanyl prechádza cez placentu, použitie Fentanylu Sandoz môže vyvolať útlm dýchania u novorodenca.

Dojčenie

Fentanyl sa vylučuje do materského mlieka a môže spôsobiť sedáciu/útlm dýchania u dojčat'a. Dojčenie sa má preto prerušiť počas liečby s Fentanylom Sandoz a minimálne 72 hodín po odstránení náplasti.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o účinkoch fentanylu na fertilitu. Niektoré štúdie u potkanov odhalili zníženú fertilitu a zvýšenú embryonálnu mortalitu pri dávkach toxických pre matku (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Fentanyl Sandoz môže narušiť psychickú a/alebo fyzickú schopnosť potrebnú pre vykonávanie potenciálne rizikových činností ako je vedenie vozidiel alebo obsluha strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Bezpečnosť fentanylových transdermálnych náplastí sa hodnotila u 1565 dospelých a 289 pediatrických pacientov, ktorí sa zúčastnili 11 klinických štúdií (1 dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná, 7 nezaslepených s aktívnou kontrolou, 3 nezaslepených, bez kontroly) pri liečbe chronickej onkologickej a neonkologickej bolesti. Títo pacienti dostali minimálne jednu dávku fentanylových náplastí a poskytli údaje na analýzu bezpečnosti.

Na základe súhrnných údajov z týchto klinických štúdií boli najčastejšie uvádzané (t.j. incidencia $\geq 10\%$) nežiaduce reakcie: nauzea (35,7 %), vracanie (23,2 %), obštipácia (23,1 %), somnolencia (15,0 %), závrat (13,1 %) a bolesti hlavy (11,8 %).

Nežiaduce reakcie hlásené z týchto klinických štúdií v súvislosti s používaním fentanylových náplastí, vrátane vyššie uvedených nežiaducich reakcií a zo skúseností po uvedení na trh sú uvedené nižšie v tabuľke 5.

Zobrazené kategórie frekvencie výskytu využívajú nasledovnú terminológiu: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi

zriedkavé (<1/10 000); neznáme (z dostupných údajov). Nežiaduce reakcie sú uvádzané podľa tried orgánových systémov a v poradí znižujúcej sa závažnosti v jednotlivých kategóriách frekvencie.

Tabuľka 5: Nežiaduce reakcie u dospelých a pediatrických pacientov					
Trieda orgánových systémov	Kategória frekvencií				
	veľmi časté	časté	menej časté	zriedkavé	neznáme
Poruchy imunitného systému		hypersenzitivita			anafylaktický šok, anafylaktická reakcia, anafylaktoidná reakcia
Poruchy endokrinného systému					nedostatok androgénov
Poruchy metabolizmu a výživy		anorexia			
Psychické poruchy		insomnia, depresia, úzkosť, stav zmätenosti, halucinácie	agitácia, dezorientácia, euforická nálada		delírium, závislosť
Poruchy nervového systému	ospalosť, závrat, bolesť hlavy	tras, parestézia	hypoestézia, kŕče (vrátane klonických kŕčovzáchvatov a kŕčov typu <i>grand mal</i>), amnézia, znížený stupeň vedomia, strata vedomia		
Poruchy oka			rozmazané videnie	mióza	
Poruchy ucha a labyrintu		vertigo			
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		palpitácie, tachykardia	bradykardia, cyanóza		
Poruchy ciev		hypertenzia	hypotenzia		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		dyspnoe	respiračná depresia, ťažkosti s dýchaním	apnoe, hypoventilácia	bradypnoe
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nauzea, vracanie, zápcha	hnačka, sucho v ústach, bolesť brucha, bolesť v nadbrušku, dyspepsia	ileus	subileus	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		hyperhidróza, pruritus, vyrážka, erytém	ekzém, alergická dermatitída,		

			porucha kože, dermatitída, kontaktná dermatitída		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		svalové kŕče	šklbanie vo svaloch		
Poruchy obličiek a močových ciest		retencia moču			
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov			erektilná dysfunkcia, sexuálna dysfunkcia		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		únavu, periférny edém, asténia, malátnosť, pocit chladu	reakcia v mieste podania, ochorenie podobné chrípke, pocit zmeny telesnej teploty, precitlivosť v mieste aplikácie, abstinenčné príznaky, pyrexia*	dermatitída v mieste podania, ekzém v mieste podania	tolerancia lieku

* uvedená frekvencia (menej časté) je odvodená na základe analýz incidencie u dospelých a pediatrických účastníkov klinických štúdií s neonkologickou bolesťou.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť fentanylových transdermálnych náplastí sa hodnotila u 289 detí (< 18 rokov), ktoré sa zúčastnili 3 klinických štúdií zameraných na liečbu chronickej alebo kontinuálnej bolesti onkologického alebo neonkologického pôvodu. Títo pacienti dostali minimálne jednu dávku fentanylovej transdermálnej náplasti a poskytli údaje na analýzu bezpečnosti (pozri časť 5.1).

Bezpečnostný profil u detí a dospievajúcich liečených fentanylovými náplastami bol podobný ako u dospelých. U pediatrickej populácie sa nezistilo žiadne riziko mimo očakávaného s použitím opioidov na úľavu od bolesti spojenú so závažnými ochoreniami a nezdá sa, že by bolo s použitím transdermálnych fentanylových náplastí u detí vo veku 2 rokov spojené pediatricky špecifické riziko, ak sa používa podľa predpisu.

Na základe súhrnných bezpečnostných údajov z týchto 3 klinických štúdií u pediatrickej populácie, boli najčastejšie uvádzané (t.j. incidencia ≥ 10 %) nežiaduce reakcie: vracanie (33,9 %), nauzea (23,5 %), bolesti hlavy (16,3 %), obštipácia (13,5 %), diareja (12,8 %) a pruritus (12,8 %).

Tolerancia

Pri opakovanom použití sa môže objaviť tolerancia.

Lieková závislosť

Opakované použitie Fentanylu Sandoz môže viesť k závislosti od lieku, dokonca aj pri terapeutických dávkach. Riziko závislosti od lieku sa môže líšiť v závislosti od individuálnych rizikových faktorov pacienta, dávkovania a trvania liečby opioidmi (pozri časť 4.4).

Abstinenčné príznaky pri opioidoch (ako sú nauzea, vracanie, diarea, nervozita a tras) sa môžu u niektorých pacientov vyskytnúť po prechode z predchádzajúcej liečby opioidovými analgetikami na fentanylové náplasti, alebo pri náhlom vysadení liečby (pozri časť 4.2).

Veľmi zriedkavo boli hlásené prípady výskytu abstinenčných príznakov u novorodencov narodených matkám, ktoré chronicky používali fentanylové náplasti počas tehotenstva (pozri časť 4.6).

Ak sa fentanyl podával súbežne s liekmi so silným sérotonerným účinkom, uvádzali sa prípady sérotonínového syndrómu (pozri časti 4.4 a 4.5).

Vo veľmi zriedkavých prípadoch môže rafinovaný sójový olej vyvolať alergické reakcie.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Príznaky a prejavy

Manifestáciou predávkovania fentanylom je vystupňovanie jeho farmakologických účinkov, najzávažnejším účinkom je útlm dýchania. Pri predávkovaní fentanylom sa pozorovala aj toxická leukoencefalopatia.

Liečba

Zvládnutie útlu dýchania vyžaduje okamžité protiopatrenia, ktoré zahŕňajú odstránenie fentanylovej náplasti a fyzickú alebo verbálnu stimuláciu pacienta. Pokračuje sa podávaním špecifického antagonistu opioidov ako je naloxón. Útlm dýchania po predávkovaní môže presiahnuť trvanie účinku opioidného antagonistu. Interval medzi i.v. dávkami antagonistu sa má zvoliť starostlivo, pretože existuje možnosť renarkotizácie po odstránení náplasti; môže byť potrebné opakované podanie alebo kontinuálna infúzia naloxónu. Odvrátenie narkotického účinku môže spôsobiť akútnu bolesť a uvoľnenie katecholamínov.

Ak to klinická situácia vyžaduje, má sa zabezpečiť priechodnosť dýchacích ciest a udržiavať orofaryngeálnym priechodom alebo endotracheálnou kanylou a, ak je to vhodné, má sa podávať kyslík a riadená alebo kontrolovaná ventilácia. Udržiavať sa má adekvátne teplota tela a prívod tekutín.

Ak vznikne závažná alebo pretrvávajúca hypotenzia, môže byť dôsledkom hypovolémie a stav sa má zvládnuť vhodným parenterálnym prívodom tekutín.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: analgetiká, opioidy; deriváty fenylypiperidínu, ATC kód: N02AB03

Mechanizmus účinku

Fentanyl je opioidné analgetikum s afinitou predovšetkým k μ -opoidnému receptoru. Jeho hlavnými terapeutickými účinkami sú analgetický a sedatívny.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť fentanylových náplastí sa hodnotila v troch otvorených štúdiách na 289 pediatrických pacientoch s chronickou bolesťou vo veku od 2 do 17 rokov (vrátane). 80 detí bolo vo veku do 2 do 6 rokov (vrátane). Z 289 účastníkov zaradených do týchto troch štúdií, u 110 bola liečba fentanylovými náplastami začatá s dávkou 12,5 µg/h. Z týchto 110 účastníkov, 23 (20,9 %) už predtým dostávalo < 30 mg ekvivalentu perorálneho morfinu za deň, 66 (60,0 %) dostávalo 30 až 44 mg ekvivalentu perorálneho morfinu za deň a 12 (10,9 %) dostávalo aspoň 45 mg ekvivalentu perorálneho morfinu za deň (údaje nie sú k dispozícii pre 9 (8,2 %) účastníkov). Úvodné dávky 25 µg/h a vyššie sa použili u ostatných 179 účastníkov, z ktorých 174 (97,2 %) už predtým užívalo denné dávky opioidov v množstve najmenej 45 mg ekvivalentu perorálneho morfinu za deň. U ostatných 5 účastníkov s počiatočnou dávkou aspoň 25 µg/h, ktorých predchádzajúce dávkovanie opioidov boli < 45 mg ekvivalentu perorálneho morfinu za deň, 1 (0,6 %) dostávalo < 30 mg ekvivalentu perorálneho morfinu za deň a 4 (2,2 %) dostávalo 30 až 44 mg ekvivalentu perorálneho morfinu za deň (pozri časť 4.8).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po aplikácii náplasti Fentanyl Sandoz sa fentanyl kontinuálne absorbuje cez kožu počas 72 hodín. Po aplikácii transdermálnej náplasti pokožka pod náplastou absorbuje fentanyl a v horných vrstvách pokožky sa koncentruje depotná zásoba fentanylu. Fentanyl sa odtiaľ uvoľňuje do systémovej cirkulácie. Vďaka polymérnemu matrixu a difúzii fentanylu kožnými vrstvami zostáva rýchlosť uvoľňovania fentanylu relatívne konštantná. V systéme vzniká koncentračný gradient a nižšia koncentrácia v pokožke zabezpečuje uvoľňovanie liečiva. Priemerná biologická dostupnosť fentanylu po aplikácii transdermálnej náplasti je 92 %.

Po prvej aplikácii Fentanylu Sandoz sa sérové koncentrácie fentanylu zvyšujú postupne, rovnovážny stav sa zvyčajne dosiahne za 12-24 hodín a zostáva relatívne konštantný počas 72 hodín. Na konci druhej 72-hodinovej aplikácie sa dosiahne rovnovážna sérová koncentrácia a udrži sa počas nasledujúcich aplikácií náplasti tej istej veľkosti.

Vzhľadom ku kumulácii sú hodnoty AUC a C_{max} v priebehu dávkovacieho intervalu v rovnovážnom stave - približne o 40 % vyššie než pri jednej aplikácii. Pacienti dosahujú a udržiavajú si rovnovážnu sérovú koncentráciu v závislosti od individuálnej variability permeability pokožky a klírensu fentanylu z organizmu. Pozorovala sa vyššia individuálna variabilita plazmatickej koncentrácie.

Na základe farmakokinetického modelu sa zistilo, že sérová koncentrácia fentanylu sa môže zvýšiť o 14% (interval 0-26%), ak sa nová náplast aplikuje po 24 hodinách namiesto odporúčaného intervalu aplikácie 72 hodín.

Zvýšenie teploty pokožky môže zvýšiť absorpciu transdermálne podávaného fentanylu (pozri časť 4.4). Zvýšenie teploty pokožky pri použití ohrievacej podložky nastavenej na nízku teplotu a priloženej na fentanylovú náplast počas prvých 10 hodín samostatnej aplikácie zvýšilo priemernú hodnotu AUC fentanylu 2,2-násobne a priemernú koncentráciu po ukončení aplikácie tepla o 61 %.

Distribúcia

Fentanyl sa rýchlo distribuuje do rôznych tkanív a orgánov, čomu zodpovedá veľký distribučný objem (3 až 10 l/kg po intravenóznom podávaní pacientovi). Fentanyl sa kumuluje v kostrovom svalstve a tuku a pomaly sa uvoľňuje do krvi.

V štúdií s onkologickými pacientmi liečenými transdermálnym fentanylom bola väzba na plazmatické proteíny v priemere na úrovni 95 % (interval 77 – 100 %). Fentanyl ľahko prechádza hemato-encefalickou bariérou. Takisto prechádza placentou a vylučuje sa do materského mlieka.

Biotransformácia

Fentanyl je liečivo s vysokým klírensom a rýchlo a v rozsiahlej miere sa metabolizuje predovšetkým prostredníctvom CYP3A4 v pečeni. Hlavný metabolit, norfentanyl, a ostatné metabolity sú neaktívne. Zdá sa, že pokožka nemetabolizuje transdermálne podávaný fentanyl. Zistilo sa to na základe analýzy

ľudských keratinocytov a v klinických štúdiách, kde sa zistilo, že 92% podanej dávky sa nachádza v systémovej cirkulácii v podobe nezmeneného fentanylu.

Eliminácia

Po 72-hodinovej aplikácii náplasti je priemerný polčas fentanylu od 20 do 27 hodín. Kontinuálna absorpcia fentanylu z kožných zásob po odstránení náplasti znamená, že polčas fentanylu po transdermálnom podaní je 2-3 krát dlhší než pri intravenóznom podaní.

Po intravenóznom podaní sa hodnoty priemernej celkovej eliminácie fentanylu v štúdiách pohybovali v intervale od 34 do 66 l/h.

Približne 75 % dávky sa do 72 hodín po intravenóznom podaní vylučuje do moču a približne 9 % dávky stolicou. Vylučovanie prebieha hlavne vo forme metabolitov, pričom menej ako 10 % dávky sa vylučuje v nezmenenej forme.

Linearita/nelinearita

Sérová koncentrácia fentanylu je priamo úmerná veľkosti náplasti Fentanyl Sandoz. Farmakokinetika transdermálne podávaného fentanylu sa nemení pri opakovanej aplikácii.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Farmakokinetika fentanylu má vyššiu individuálnu variabilitu z hľadiska vzťahu medzi koncentráciou fentanylu, liečebnými a nežiaducimi účinkami a z hľadiska tolerancie opioidov. Minimálna účinná koncentrácia fentanylu závisí od intenzity bolesti a od predchádzajúcej liečby opioidmi. Minimálna účinná koncentrácia a aj toxická koncentrácia sa so zvyšujúcou sa toleranciou tiež zvyšujú. Preto nie je možné stanoviť optimálny terapeutický interval koncentrácie fentanylu. Úprava individuálneho dávkovania fentanylu sa robí na základe odpovede a úrovne tolerancie pacienta. Po aplikácii prvej náplasti a po zvýšení dávky je potrebné brať do úvahy oneskorenie 12 až 24 hodín.

Osobitné skupiny pacientov

Starší ľudia

Údaje z intravenózných štúdií s fentanylom naznačujú, že starší pacienti môžu mať znížený klírens, predĺžený biologický polčas a môžu byť citlivejší na liečivo ako mladší pacienti. V štúdií s fentanylovou transdermálnou náplastou sa farmakokinetika fentanylu u zdravých starších osôb výrazne nelíšila od zdravých mladých osôb, aj keď maximálne sérové koncentrácie mali tendenciu byť nižšie a priemerný biologický polčas bol predĺžený na približne 34 hodín. Starší pacienti sa majú starostlivo sledovať kvôli známkam fentanylovej toxicity a v prípade potreby sa má dávka znížiť (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie obličiek

Vplyv poruchy funkcie obličiek na farmakokinetiku fentanylu bude zrejme obmedzený, pretože vylučovanie nezmeneného fentanylu do moču je menej ako 10 % a aktívne metabolity vylučované obličkami nie sú známe. Avšak, vzhľadom na to, že vplyv poruchy funkcie obličiek na farmakokinetiku nebol skúmaný, odporúča sa postupovať opatrne (pozri časti 4.2 a 4.4).

Porucha funkcie pečene

Pacientov s poruchou pečene treba starostlivo sledovať z hľadiska toxicity spôsobenej fentanylom a v prípade potreby im znížiť dávku Fentanylu Sandoz (pozri časť 4.4). Údaje od pacientov s cirhózou a simulované údaje od pacientov s rôznymi stupňami porúch funkcie pečene, ktorí boli liečení transdermálnym fentanylom naznačujú, že koncentrácia fentanylu sa môže zvýšiť v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou pečene. Simulácie naznačujú, že rovnovážny stav AUC pri pacientoch s poruchami funkcie pečene stupňa B Child-Pugh (Child-Pugh skóre = 8) by bol približne 1,36-násobne vyšší v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou pečene (stupeň A, Child-Pugh skóre = 5,5). U pacientov s poruchou funkcie pečene stupňa C (Child-Pugh skóre = 12,5), výsledky naznačujú, že s každým podaním sa koncentrácia fentanylu zvyšuje, čo znamená, že pacienti budú mať približne 3,72-násobne vyššiu hodnotu AUC v rovnovážnom stave.

Pediatrická populácia

Koncentrácia fentanylulu sa merala u viac ako 250 detí vo veku 2 až 17 rokov, ktoré dostávali fentanylové náplasti v rozsahu dávky 12,5 až 300 µg/h. Po úprave telesnej hmotnosti, je hodnota klírensu (l/h/kg) približne o 80% vyššia u detí vo veku 2 až 5 rokov a o 25% vyššia u detí vo veku 6 až 10 rokov v porovnaní s deťmi vo veku 11 až 16 rokov, u ktorých sa predpokladá podobná hodnota klírens ako u dospelých. Tieto zistenia je potrebné brať do úvahy pri stanovení odporúčaných dávok u pediatrických pacientov (pozri časti 4.2 a 4.4).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje na základe obvyklých štúdií toxicity po opakovanom podaní neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Boli vykonané štandardné štúdie reprodukčnej a vývojovej toxicity s použitím parenterálneho podávania fentanylulu. V štúdií na potkanoch sa nepreukázal vplyv na plodnosť samcov. Niektoré štúdie so samicami potkanov odhalili zníženú fertilitu a väčšiu mortalitu embryí.

Účinky na plod boli spôsobené toxickým pôsobením na matku a nie priamym účinkom látky na vyvíjajúce sa embryo. V štúdiách na dvoch druhoch (potkany a králiky) sa nepreukázali teratogénne účinky. V štúdií zameranej na prenatálny a postnatálny vývoj bola miera prežívania potomkov výrazne znížená pri dávkach, ktoré mierne znížovali hmotnosť matky. Tento účinok mohol byť spôsobený buď zmenou materskej starostlivosti alebo priamym účinkom fentanylulu na potomstvo. Účinky na somatický vývoj a správanie potomkov sa nepozorovali.

Mutagénne testy u baktérií a hlodavcov priniesli negatívne výsledky. Fentanylnavodzoval mutagénny účinok na cicavčie bunky *in vitro*, porovnateľné s inými opioidnými analgetikami. Zdá sa, že mutagénne riziko terapeutických dávok je nepravdepodobné, keďže tieto účinky sa vyskytli len pri vysokých koncentráciách.

Štúdia zameraná na karcinogénne účinky (denné subkutánne injekčné podávanie fentanylium-chloridu po dobu dvoch rokov u Sprague Dawley potkanov) nepriniesla žiadne zistenia, ktoré by naznačovali onkogénny potenciál.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Ochranný film:

Silikonizovaná fólia z polyetyléntereftalátu

Samolepiaca matricová vrstva:

Hydrogénovaná kolofónia

Kopolymér 2-etylhexylakrylátu s vinylacetátom

Rafinovaný sójový olej

Vodeodolný krycí film:

Polyetyléntereftalátová fólia

Tlačiarenska čerň

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v pôvodnom obale.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Transdermálne náplasti sú balené jednotlivo vo vreckách vyrobených z papier/PE/Al/PE.

Balenie obsahuje 3, 5, 7, 10, 14, 16 a 20 transdermálnych náplastí.

Klinické balenie obsahuje 5 transdermálnych náplastí.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Použitá náplasti sa majú zložiť priľnavým povrchom k sebe a následne bezpečne zlikvidovať. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1000 Lubľana
Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Fentanyl Sandoz 25 µg/h matrix transdermálna náplasti: 65/0048/07-S

Fentanyl Sandoz 50 µg/h matrix transdermálna náplasti: 65/0049/07-S

Fentanyl Sandoz 75 µg/h matrix transdermálna náplasti: 65/0050/07-S

Fentanyl Sandoz 100 µg/h matrix transdermálna náplasti: 65/0051/07-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 16. februára 2007

Dátum posledného predĺženia registrácie: 12. septembra 2012

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2023