

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Fentanyl ratiopharm 12 µg/h
Fentanyl ratiopharm 25 µg/h
Fentanyl ratiopharm 50 µg/h
Fentanyl ratiopharm 75 µg/h
Fentanyl ratiopharm 100 µg/h
transdermálna náplast'

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Fentanyl ratiopharm 12 µg/h
Každá náplast' uvoľňuje 12,5 mikrogramov fentanylu za hodinu. Každá náplast' s plochou 3,75 cm² obsahuje 2,063 mg fentanylu.

Fentanyl ratiopharm 25 µg/h
Každá náplast' uvoľňuje 25 mikrogramov fentanylu za hodinu. Každá náplast' s plochou 7,5 cm² obsahuje 4,125 mg fentanylu.

Fentanyl ratiopharm 50 µg/h
Každá náplast' uvoľňuje 50 mikrogramov fentanylu za hodinu. Každá náplast' s plochou 15 cm² obsahuje 8,25 mg fentanylu.

Fentanyl ratiopharm 75 µg/h
Každá náplast' uvoľňuje 75 mikrogramov fentanylu za hodinu. Každá náplast' s plochou 22,5 cm² obsahuje 12,375 mg fentanylu.

Fentanyl ratiopharm 100 µg/h
Každá náplast' uvoľňuje 100 mikrogramov fentanylu za hodinu. Každá náplast' s plochou 30 cm² obsahuje 16,5 mg fentanylu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Transdermálna náplast'.

Fentanyl ratiopharm 12 µg/h
Priehľadná a bezfarebná náplast' s modrým označením „fentanyl 12 µg/h“ na krycej fólii.

Fentanyl ratiopharm 25 µg/h
Priehľadná a bezfarebná náplast' s modrým označením „fentanyl 25 µg/h“ na krycej fólii.

Fentanyl ratiopharm 50 µg/h
Priehľadná a bezfarebná náplast' s modrým označením „fentanyl 50 µg/h“ na krycej fólii.

Fentanyl ratiopharm 75 µg/h
Priehľadná a bezfarebná náplast' s modrým označením „fentanyl 75 µg/h“ na krycej fólii.

Fentanyl ratiopharm 100 µg/h
Priehľadná a bezfarebná náplast' s modrým označením „fentanyl 100 µg/h“ na krycej fólii.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikácie

Dospelí

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

Deti

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

4.2. Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dávkovanie Fentanylu ratiopharm je potrebné individualizovať podľa stavu pacienta a po podaní pravidelne prehodnocovať. Má sa použiť najnižšia 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 Fentanylu ratiopharm sa má stanoviť podľa aktuálneho užívania opioidov pacientom. Odporúča sa, aby sa Fentanyl ratiopharm používal u pacientov, u ktorých bola preukázaná tolerancia na opioidy. Ďalšie faktory, ktoré je potrebné zohľadniť zahŕňajú aktuálny a celkový 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 ratiopharm sa riadi prepočtom ekvianalgetických dávok uvedených nižšie. Dávka sa môže dodatočne titrovať smerom k vyšším alebo nižším hodnotám pomocou náplastí 12 alebo 25 µg/h, aby sa dosiahla najnižšia vhodná dávka Fentanylu ratiopharm v závislosti od liečebnej odozvy a potreby dodatočnej analgézie.

Pacienti doteraz neliečení opioidmi

Vo všeobecnosti sa u pacientov, ktorí doteraz neužívali opioidy neodporúča transdermálne podávanie. Majú sa zvážiť 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 Fentanylu ratiopharm s rýchlosťou uvoľňovania 12 µg/h alebo 25 µg/h. Pacienti môžu následne prejsť na Fentanyl ratiopharm.

Za okolností, kedy nie je možné začať perorálnymi opioidmi a Fentanyl ratiopharm sa považuje za jedinou vhodnú možnosť liečby pre pacientov doteraz neliečených opioidmi, má sa zvážiť výlučne len najnižšia úvodná dávka (t.j. 12 µg/h). Za týchto okolností je nevyhnutné pacienta pozorne sledovať. Možnosť závažnej alebo život-ohrozujúcej hypoventilácie je prítomná aj pri použití najnižšej dávky Fentanylu ratiopharm v rámci úvodnej liečby pacientov doteraz neliečených opioidmi (pozri časti 4.4 a 4.9).

Ekvianalgetický prepočet

U pacientov, ktorí v súčasnosti užívajú alebo berú opioidné analgetiká, sa má začiatková dávka Fentanylu ratiopharm vypočítať na základe dennej dávky doposiaľ užívaného opioidu. Na výpočet vhodnej začiatkovej dávky Fentanylu ratiopharm 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 Fentanyl ratiopharm na základe vypočítanej 24-hodinovej ekvianalgetickej dávky morfinu, použite tabuľku 2 alebo 3 na prepočet dávky:
 - a. 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).
 - b. 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
morfin	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 každého liečiva 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 ratiopharm 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) ¹

24-hodinová perorálna dávka morfinu (mg/deň)	dávka Fentanylu ratiopharm (µg/h)
<90	12
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 ratiopharm 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 ratiopharm (µg/h)
≤ 44	12
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 ratiopharm 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 ratiopharm.

Titrácia dávky a udržiavacia liečba

Fentanyl ratiopharm náplast' sa má meniť každých 72 hodín.

Dávka sa má titrovať individuálne, na základe priemerného 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 µg/h alebo 25 µg/h, pričom treba vziať do úvahy doplnkové analgetické požiadavky pacienta (perorálny morfin 45/90 mg/deň ≈ Fentanyl Ratiopharm 12/25 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 ratiopharm. Pacienti môžu vyžadovať pravidelné doplnkové dávky krátkodobo pôsobiacich analgetík v dôsledku náhleho zhoršenia bolesti. Ak dávka Fentanyl ratiopharm prekročí 300 µg/h, niektorí pacienti môžu vyžadovať dodatočné alebo alternatívne metódy podávania opioidov.

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, Fentanyl ratiopharm náplast' 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 sa odlepí) 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 liečby a ciele

Pred začatím liečby Fentanylom ratiopharm 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 liečby Fentanylom ratiopharm

Ak je nevyhnutné prerušiť liečbu Fentanylom ratiopharm, nahradenie inými opioidmi má byť postupné, začínajúce nízkou dávkou s pomalým zvyšovaním. Dôvodom je postupné klesanie hladín fentanylu po odstránení Fentanylu ratiopharm. 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 4.4. a 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 ratiopharm a nie z liečby Fentanylom ratiopharm 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 v prípade, ak prínosy prevažujú nad rizikami. V takýchto prípadoch sa má na začiatku liečby zvážiť iba dávka Fentanyl ratiopharm 12 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 na začiatku liečby zvážiť iba dávka Fentanyl ratiopharm len 12 µg/h.

Pediatrická populácia

Dospievajúci vo veku 16 rokov a starší

Riadte sa dávkovaním pre dospelých.

Deti vo veku 2 až 16 rokov

Fentanyl ratiopharm sa má 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. Pri prechode z perorálnej alebo parenterálnej liečby opioidmi na Fentanyl ratiopharm u pediatrických pacientov použite postup ekvianalgetickej konverzie (Tabuľka 1) a odporúčanú dávku Fentanylu ratiopharm na základe dennej perorálnej dávky morfinu (Tabuľka 4).

Tabuľka č. 4: Odporúčaná dávka Fentanylu ratiopharm pre pediatrických pacientov¹ na základe dennej perorálnej dávky morfinu²

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

¹ Konverzia na dávky Fentanylu ratiopharm 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 štúdiách použité ako základ pri konverzii na Fentanyl ratiopharm.

V dvoch pediatrických štúdiách sa požadovaná dávka fentanylu v transdermálnej náplasti vypočítala konzervatívne: 30-44 mg perorálneho morfinu denne alebo ekvivalentná dávka opioidu sa nahradila jednou fentanylovou transdermálnou náplastou 12 µg/h. Je potrebné poznamenať, že táto schéma konverzie pre deti platí len pri prechode z perorálneho morfinu (alebo jeho ekvivalentu) na fentanylové náplasti. Schéma konverzie sa nemá použiť pri prechode z Fentanylu ratiopharm na iné opioidy, pretože môže dôjsť k predávkovaniu.

Analgetický účinok prvej dávky Fentanylu ratiopharm nebude v priebehu prvých 24 hodín optimálny. Z toho dôvodu má pacient po prechode na Fentanyl ratiopharm počas prvých 12 hodín dostať predchádzajúcu pravidelnú dávku analgetík. 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 začatí liečby Fentanylom ratiopharm alebo pri zvyšovaní dávky (pozri časť 4.4).

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

Titrácia dávky a udržiavacia dávka u detí

Náplast Fentanyl ratiopharm sa má 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 Fentanylu ratiopharm nedostatočný, má sa podať doplnkový morfín alebo iný krátko účinkujúci opioid.

V závislosti od ďalších analgetických potrieb a stavu bolesti dieťaťa sa môže rozhodnúť o zvýšení dávky. Úprava dávky sa má vykonať v krokoch po 12 µg/h.

Spôsob podávania

Fentanyl ratiopharm je určený na transdermálne použitie.

Fentanyl ratiopharm sa má aplikovať na nepodráždenú a neožiarenú pokožku na rovný povrch na trupe alebo na hornej časti paže.

U malých detí sa uprednostňuje umiestnenie na hornú 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 náplasti Fentanyl ratiopharm 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. Rozstrihnuté, roztrhnuté alebo akýmkoľvek spôsobom poškodené náplasti sa nemajú použiť.

Fentanyl ratiopharm sa má aplikovať okamžite po vybratí z uzavretého obalu. Ak chcete náplast vybrať z ochranného balenia, nájdite pripravený nastrihnutý zárez. Prehnite celý okraj vrečka a potom opatrne roztrhnite obal vrečka. Otvárajte vrečko po oboch stranách, vrečko pritom otvárajte ako knihu. Ochranný podklad náplasti je rozdelený. Prehnite náplast v strede na polovicu a odstráňte jednotlivé polovice ochranného podkladu. Nedotýkajte sa lepidla na povrchu 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 ratiopharm môže byť nalepený nepretržite 72 hodín. Po odstránení predchádzajúcej transdermálnej náplasti sa má nová náplast 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 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 preto 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 udalosti sa majú monitorovať najmenej 24 hodín po odstránení náplasti Fentanyl ratiopharm alebo aj dlhšie v závislosti od klinických príznakov, pretože sérové koncentrácie fentanylu klesajú postupne a po 20 až 27 hodinách sa znížia o približne 50 %

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

Nestrihajte fentanylové náplasti. Náplast', ktorá bola rozstrihnutá, roztrhnutá alebo nejako inak poškodená sa nemá použiť.

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

Pacienti, doteraz neliečení opioidmi a netolerujúci opioidy

Používanie Fentanylu ratiopharm u pacientov, doteraz neliečených 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, doteraz neliečených opioidmi, obzvlášť 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 ratiopharm. Tendencia k vzniku tolerancie sa u jednotlivcov výrazne líši. Odporúča sa, aby sa Fentanyl ratiopharm používal u pacientov, u ktorých bola preukázaná tolerancia na opioidy (pozri časť 4.2).

Útlm dýchania

Fentanyl ratiopharm môže u niektorých pacientov spôsobiť signifikantný útlm dýchania, a preto musia byť pacienti kvôli tomuto účinku sledovaní. Útlm dýchania môže pretrvávať aj po odstránení náplasti Fentanylu ratiopharm. Výskyt útlmu dýchania narastá so zvyšovaním dávky Fentanylu ratiopharm (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 zo súbežného užívania liekov tlmiacich centrálny nervový systém (CNS), vrátane sedatív, ako sú benzodiazepíny alebo podobné lieky, alkohol a omamné látky tlmiace CNS.

Súbežné používanie Fentanylu ratiopharm a sedatív, ako sú benzodiazepíny alebo podobné lieky, alkoholu alebo omamných látok tlmiacich CNS môže viesť k sedácii, respiračnému útlmu, kóme a úmrtiu. Vzhľadom na tieto riziká má byť súbežné predpisovanie s týmito sedatívami vyhradené pre pacientov, v prípade ktorých nie sú k dispozícii alternatívne možnosti liečby. Ak sa rozhodne o predpísaní Fentanylu ratiopharm súbežne so sedatívami, má sa použiť najnižšia účinná dávka a liečba má trvať čo najkratšie.

Pacientov je potrebné starostlivo sledovať z hľadiska prejavov a príznakov respiračného útlmu 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 ratiopharm vyvolať viacero závažných nežiaducich účinkov. 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, hyperalgézia, 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 Fentanylu ratiopharm 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 Fentanylu ratiopharm u 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 Fentanylu ratiopharm môže viesť k OUD. Vyššia dávka a dlhšie trvanie liečby opioidmi môžu zvýšiť riziko vzniku OUD. Zneužitie alebo úmyselné nesprávne použitie Fentanylu ratiopharm 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 ratiopharm 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 príznaky 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 zvážiť konzultáciu so špecialistom na závislosti. Ak má dôjsť k vysadeniu opioidov (pozri časť 4.4).

Ochorenia centrálneho nervového systému vrátane zvýšeného intrakraniálneho tlaku

Fentanyl ratiopharm sa má používať s opatnosťou u pacientov, ktorí môžu byť citliví najmä na intrakraniálne účinky retencie CO₂, ako napríklad u tých s dôkazom zvýšeného intrakraniálneho tlaku, poruchami vedomia alebo kómou. Fentanyl ratiopharm sa má používať so zvýšenou opatnosťou u pacientov s nádormi mozgu.

Choroby srdca

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

Hypotenzia

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

Porucha funkcie pečene

Pretože sa fentanyl v pečeni metabolizuje na neaktívne metabolity, porucha funkcie pečene môže spomaliť jeho elimináciu. Ak pacienti s poruchou funkcie pečene používajú Fentanyl ratiopharm, majú byť starostlivo sledovaní z hľadiska prejavom toxicity spôsobenej fentanylom a v prípade potreby znížiť dávku Fentanylu ratiopharm (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 opatnosť, pretože u tejto populácie pacientov sa nehodnotila farmakokinetika fentanylu (pozri časť 5.2). Liečba sa má zvážiť, len ak prínosy prevažujú nad rizikami. Ak sa pacientom s poruchou funkcie obličiek aplikuje Fentanyl ratiopharm, je potrebné ich starostlivo sledovať z hľadiska 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 nežiaducim účinkom opioidov a ak je to nevyhnutné, dávka Fentanylu ratiopharm 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 Fentanylu ratiopharm priamemu vplyvu vonkajších tepelných zdrojov, ako sú napríklad vyhrievané podložky, elektrické prikrývky, vyhrievané vodné postele, solárne alebo infračervené lampy, opaľovanie, termofory, dlhotrvajúce horúce kúpele, sauny a horúce kúpele vo vírivke.

Sérotonínový syndróm

Opatrnosť sa odporúča, ak sa Fentanyl ratiopharm podáva súbežne s liekmi, ktoré ovplyvňujú sérotonergné neurotransmiterové systémy.

Rozvoj potenciálne život ohrozujúceho sérotonínového syndrómu môže nastať pri súčasnom podávaní sérotonergných liečiv, ako sú selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI) a inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a norepinefrínu (SNRI) a s liečivami, ktoré zhoršujú metabolizmus sérotonínu (vrátane inhibítorov monoaminoxidázy [IMAO]). Táto situácia môže nastať v rámci odporúčanej dávky (pozri časť 4.5).

Sérotonínový syndróm môže zahŕňať zmeny psychického stavu (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 ratiopharm sa má prerušiť.

Interakcie s inými liekmi

Inhibítory CYP3A4

Súbežné používanie Fentanylu ratiopharm s inhibítormi cytochrómu P450 3A4 (CYP3A4) môže viesť k zvýšeniu plazmatických koncentrácií fentanylu, čo by mohlo zvýšiť alebo predĺžiť terapeutické aj nežiaduce účinky a môže spôsobiť závažný útlm dýchania. Neodporúča sa preto súbežné používanie Fentanylu ratiopharm 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 náplast Fentanylu ratiopharm. 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 Fentanylu ratiopharm je preto potrebné oboznámiť sa s informáciami o inhibítore CYP3A4 z hľadiska polčasu účinnej látky a trvania inhibičného účinku. Pacient, ktorý sa lieči Fentanylom ratiopharm má pred začatím liečby inhibítorom CYP3A4 počkať aspoň 1 týždeň po odstránení poslednej náplasti. Ak nie je možné sa vyhnúť súbežnému používaniu Fentanylu ratiopharm 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 Fentanylu ratiopharm sa musí znížiť prípadne používanie prerušiť, ak je to potrebné (pozri časť 4.5).

Náhodná expozícia v dôsledku prenosu náplasti

Náhodný prenos fentanylovej transdermálnej náplasti na kožu osoby, ktorá náplast nepoužíva (najmä dieťať) pri zdieľaní spoločného lôžka alebo pri blízkom fyzickom kontakte s používateľom náplasti, môže viesť k predávkovaniu opioidmi u osoby, ktorá náplast nepoužíva. Pacienti majú byť upozornení, že pokiaľ dôjde k náhodnému prenosu, prenesená náplast sa musí okamžite odstrániť z kože osoby, ktorá náplast nepoužíva (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 byť citlivejší na liečivo ako mladší pacienti. Ak starší pacienti používajú Fentanyl ratiopharm, majú sa pozorne sledovať z hľadiska prejavov 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 obstipačný účinok fentanylu. Pacienti majú byť upozornení na preventívne opatrenia proti obstipácii a má sa zväziť profylaktické užívanie laxatív. Zvláštna opatrnosť je potrebná u pacientov s chronickou obstipáciou. Ak je prítomný alebo je podozrenie na paralytický ileus, liečba Fentanylom ratiopharm sa má ukončiť.

Pacienti s myasténiou gravis

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

Súbežné používanie so zmiešanými agonistami/antagonistami opioidov

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

Pediatrická populácia

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

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

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

Na ochranu pred náhodným použitím alebo požitím deťmi buďte opatrní pri výbere miesta aplikácie Fentanylu ratiopharm (pozri časti 4.2 a 6.6) a pozorne skontrolujte priľnavosť náplasti.

Opioidmi vyvolaná hyperalgiezia (opioid induced hyperalgesia, OIH)

Opioidmi vyvolaná hyperalgiezia (OIH) je paradoxná odpoveď na opioid, pri ktorej dochádza k zvýšenému vnímaniu bolesti napriek stabilnej alebo zvýšenej expozícii opioidom. Líši sa od tolerancie, 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.

Doping

Použitie fentanylových náplastí môže viesť k pozitívnemu dopingovému testu. Použitie fentanylových náplastí ako dopingovej látky môže byť zdraviu nebezpečné.

4.5. Liekové a iné interakcie

Farmakodynamické interakcie

Lieky s centrálnym účinkom / lieky s tlmivým účinkom na CNS, vrátane alkoholu a omamných látok s tlmivým účinkom na CNS

Súbežné použitie Fentanylu ratiopharm 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 omamných látok s tlmivým účinkom na CNS), relaxancií kostrového svalstva a gabapentínoidmi (gabapentín a pregabalín) môže viesť k respiračnej depresii, hypotenzii, hlbokjej sedácii, kóme alebo smrti. Súbežné predpisovanie liekov s tlmivým

účinkom na CNS a Fentanylom ratiopharm má byť vyhradené pre pacientov, u ktorých nie sú k dispozícii alternatívne možnosti liečby. Súbežné užívanie akýchkoľvek z týchto liekov s Fentanylom ratiopharm vyžaduje starostlivé pozorovanie a sledovanie pacienta. Dávka a trvanie súbežného používania majú byť obmedzené (pozri časť 4.4).

Inhibítory monoaminoxidázy(IMAO)

Fentanyl ratiopharm sa neodporúča 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 ratiopharm sa preto nemá používať počas 14 dní po prerušení liečby s IMAO.

Lieky so sérotonerným účinkom

Súbežné podávanie fentanylu so sérotonernými liekmi, ako sú napríklad selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI) alebo inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a norepinefrínu (SNRI) alebo inhibítory monoaminoxidázy (IMAO), môže zvyšovať riziko sérotonínového syndrómu, čo je potenciálne život ohrozujúci stav. Súbežné používanie vyžaduje opatrnosť. Pacienta je potrebné starostlivo sledovať, najmä na začiatku liečby a po úprave dávkovania (pozri 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 u pacientov závislých na opioidoch vyvolať abstinenčné príznaky (pozri tiež časť 4.4).

Farmakokinetické interakcie

Inhibítory cytochrómu P450 3A4 (CYP3A4)

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

Súbežné používanie Fentanylu ratiopharm s inhibítormi cytochrómu P450 (CYP3A4) môže viesť k zvýšeniu plazmatických koncentrácií fentanylu, čo môže zvýšiť alebo predĺžiť terapeutické a aj nežiaduce účinky a môže spôsobiť závažný útlm dýchania. Rozsah interakcie so silnými inhibítormi CYP3A4 sa očakáva väčší než v prípade slabých alebo stredne silných inhibítorov CYP3A4. Po súbežnom podávaní inhibítorov CYP3A4 s transdermálnym fentanylom boli hlásené prípady závažného útlmu dýchania, vrátane smrteľného prípadu po súbežnom podaní so stredne silným inhibítorom CYP3A4. Súbežné používanie inhibítorov CYP3A4 a Fentanylu ratiopharm 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, itakonazol, 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 klírensu fentanylu štandardne $\leq 25\%$, avšak pri ritonavire (silný inhibítor CYP3A4) sa klírens fentanylu znížil v priemere o 67%. Rozsah interakcie inhibítorov CYP3A4 s dlhodobou 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 zníženie terapeutického účinku. Pri súbežnom užívaní induktorov CYP3A4 a Fentanylu ratiopharm sa odporúča zvýšiť pozornosť. Môže byť potrebné zvýšiť dávku Fentanylu ratiopharm, alebo môže byť potrebná zmena na inú účinnú 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

znižiť 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). Potenciálne riziko pre ľudí nie je známe, aj keď sa zistilo, že fentanyl pri použití ako intravenózne anestetikum, prechádza cez placentu počas gravidity u ľudí. U novorodencov narodeným matkám, ktoré chronicky počas gravidity používali fentanylovú transdermálnu náplast, bol hlásený novorodenecký abstinenčný syndróm. Fentanyl ratiopharm sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ to nie je nevyhnutné.

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

Dojčenie

Fentanyl sa vylučuje do materského mlieka a môže spôsobiť u dojčťa sedáciu/útlm dýchania.

Dojčenie sa má preto prerušiť počas liečby Fentanylom ratiopharm a najmenej 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 ratiopharm môže narušiť psychickú a/alebo fyzickú schopnosť potrebnú pre vykonávanie potenciálne nebezpečných činností ako je napríklad vedenie vozidiel alebo obsluha strojov.

4.8. Nežiaduce účinky

Bezpečnosť fentanylovej transdermálnej náplasti 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 zhubnej a nezhubnej bolesti. Títo pacienti dostali minimálne jednu dávku fentanylovej náplasti a poskytli údaje na analýzu bezpečnosti. Na základe súhrnných údajov o bezpečnosti z týchto klinických štúdií boli najčastejšie uvádzané (t.j. incidencia ≥ 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 fentanylovej transdermálnej náplasti, vrátane vyššie uvedených nežiaducich reakcií a zo skúseností po uvedení na trh sú uvedené nižšie v tabuľke 5.

Zobrazené kategórie frekvencie výskytu využívajú nasledovnú konvenciu: 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 (častosť sa nedá odhadnúť 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	Kategória frekvencií

orgánových systémov	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		závislosť delírium
Poruchy nervového systému	ospalosť, závrat, bolesť hlavy	tras, parestézia	hypestézia, kŕče (vrátane klonických kŕčov 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	respiračný útlm, 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	svalové záškľby		
Poruchy obličiek a močových ciest		retencia moču			
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov			erektálna 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 podania, 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 fentanylovej transdermálnej náplasti sa hodnotila u 289 detí (< 18 rokov), ktoré sa zúčastnili 3 klinických štúdií zameraných na liečbu chronickej alebo kontinuálnej bolesti malígneho alebo nemalígneho 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 fentanylovou transdermálnou náplastou bol podobný ako u dospelých. U pediatrickej populácie sa nezistilo žiadne riziko mimo očakávaného s použitím opioidov na úľavu od bolesti spojené so závažným ochorením a nezdá sa, že by bolo s použitím fentanylovej transdermálnej náplasti 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 $\geq 10\%$) nežiaduce reakcie: vracanie (33,9 %), nauzea (23,5 %), bolesti hlavy (16,3 %), obštipácia (13,5 %), hnačka (12,8 %) a pruritus (12,8 %).

Tolerancia

Pri opakovanom použití sa môže objaviť tolerancia.

Drogová závislosť

Opakované použitie Fentanylu ratiopharm 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).

U niektorých pacientov sa môžu vyskytnúť abstinenčné príznaky z opioidov (ako sú nauzea, vracanie, hnačka, úzkosť a tras) po prechode z predchádzajúcej liečby opioidovými analgetikami na Fentanyl ratiopharm, alebo pri náhlom ukončení liečby (pozri časti 4.2 a 4.4).

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

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

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 protipatrenia, ktoré zahŕňajú odstránenie náplasti Fentanylu ratiopharm a fyzickú alebo verbálnu stimuláciu pacienta. Pokračuje sa podaním špecifického opioidného antagonistu 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 opätovnej narkotizácie po odstránení náplasti; môže byť potrebné opakované podanie alebo kontinuálna infúzia naloxónu. Odvrátenie narkotického účinku môže spôsobiť akútny nástup bolesti a uvoľnenie katecholamínov.

Ak si to klinická situácia vyžaduje, je potrebné zabezpečiť a udržať priechodnosť dýchacích ciest, podľa možnosti pomocou orofaryngeálneho vzduchovodu alebo endotracheálnej trubice a má sa podať kyslík a podporná alebo riadená ventilácia. Je potrebné udržať adekvátnu telesnú teplotu a príjem tekutín.

Ak vznikne závažná alebo pretrvávajúca hypotenzia, má sa zvážiť hypovolémia a stav sa má zvládnuť vhodným parenterálnym prívodom tekutín.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

Fentanyl je opioidné analgetikum, ktorý pôsobí predovšetkým na μ -opoidný receptor. Jeho hlavnými terapeutickými účinkami sú analgézia a sedácia.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť fentanylovej transdermálnej náplasti sa hodnotila v troch otvorených štúdiách u 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

fentanylovou transdermálnou náplasťou začatá dávkou 12 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). Počiatočné dávky 25 µg/h a vyššie boli použité u ostatných 179 účastníkov, z ktorých 174 (97,2 %) už predtým užívalo 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 dávky opioidov boli < 45 mg ekvivalentu perorálneho morfinu za deň, 1 (0,6 %) predtým dostával < 30 mg ekvivalentu perorálneho morfinu za deň a 4 (2,2 %) dostávali 30 až 44 mg ekvivalentu perorálneho morfinu za deň (pozri časť 4.8).

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Fentanylová transdermálna náplasť poskytuje kontinuálne uvoľňovanie fentanylu do systému počas 72 hodinovej doby aplikácie. Po aplikácii fentanylovej transdermálnej náplasti pokožka pod náplasťou absorbuje fentanyl a v horných vrstvách pokožky sa koncentruje depotná zásoba fentanylu. Fentanyl sa odiaľ uvoľňuje do systémovej cirkulácie. Vďaka polymérnemu matrixu a difúzii fentanylu kožnými vrstvami je rýchlosť uvoľňovania fentanylu relatívne konštantná. Koncentračný gradient, existujúci medzi systémom a nižšou koncentráciou v pokožke, pohýna uvoľňovanie liečiva. Priemerná biologická dostupnosť fentanylu po aplikácii transdermálnej náplasti je 92 %.

Po prvej aplikácii fentanylovej transdermálnej náplasti sa sérové koncentrácie fentanylu postupne zvyšujú, rovnovážny stav sa zvyčajne dosiahne medzi 12-24 hodín a zostáva relatívne konštantný do konca 72 hodinovej doby aplikácie. Do konca druhej 72-hodinovej aplikácie je dosiahnutá rovnovážna sérová koncentrácia a udržiava sa počas nasledujúcich aplikácií náplasti tej istej veľkosti.

Vzhľadom na akumuláciu sú hodnoty AUC a C_{max} v priebehu dávkovacieho intervalu v rovnovážnom stave - približne o 40 % vyššie ako po jednorazovej aplikácii. Pacienti dosahujú a udržiavajú si rovnovážnu sérovú koncentráciu v závislosti od individuálnej variability permeability pokožky a klírensu fentanylu z organizmu. Pozorovala sa vysoká interindividuálna variabilita plazmatickej koncentrácie.

Na základe farmakokinetického modelu sa zistilo, že sérové koncentrácie fentanylu sa môžu zvýšiť o 14% (interval 0-26%), ak sa nová náplasť 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 náplasť počas prvých 10 hodín jednorazovej 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 pacientom). Fentanyl sa kumuluje v kostrovom svalstve a v 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 až 3-krát dlhší než pri intravenóznom podaní.

Po intravenóznom podaní sa hodnoty priemerného celkového klírensu 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 fentanylovej transdermálnej náplasti. Farmakokinetika transdermálne podávaného fentanylu sa nemení pri opakovanej aplikácii.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Existuje vysoká interindividuálna variabilita vo farmakokinetike fentanylu vo 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 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 pacienti

Údaje z intravenózných štúdií s fentanylom naznačujú, že starší pacienti môžu mať znížený klírens, predĺžený polčas a môžu byť citlivejší na liek ako mladší pacienti. V štúdií s fentanylovou transdermálnou náplastou sa farmakokinetika fentanylu u zdravých starších pacientov výrazne nelíšila od zdravých mladých jedincov, aj keď maximálne sérové koncentrácie mali tendenciu byť nižšie a priemerný biologický polčas bol predĺžený na približne 34 hodín. Starší pacienti majú byť starostlivo sledovaní z hľadiska z 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 močom je menej ako 10 % a nie sú známe žiadne aktívne metabolity vylučované obličkami. Avšak, vzhľadom na to, že vplyv poruchy funkcie obličiek na farmakokinetiku fentanylu nebol skúmaný, odporúča sa postupovať opatrne (pozri časti 4.2 a 4.4).

Porucha funkcie pečene

Pacientov s poruchou funkcie pečene treba starostlivo sledovať z hľadiska toxicity spôsobenej fentanylom a v prípade potreby im znížiť dávku Fentanylu ratiopharm (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 a klírens fentanylu sa môže znížiť 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 akumuluje, čo znamená, že pacienti budú mať približne 3,72-násobne vyššiu hodnotu AUC v rovnovážnom stave.

Pediatrická populácia

Koncentrácia fentanylu 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 na telesnú hmotnosť, 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 klírensu 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 fentanylu. V štúdií na potkanoch fentanyl 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 fentanylu na potomstvo. Účinky na somatický vývoj a správanie potomkov sa nepozorovali.

Mutagénne testy u baktérií a hlodavcov priniesli negatívne výsledky. Fentanyl navodzoval 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 fentanýlium-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

Adhézna vrstva

adhézna polyakrylátová vrstva

Krycia fólia

polypropylénová fólia

modrá tlačiarenská farba

Odnímateľná fólia

polyetylénová tereftalátová fólia (silikónovaná)

6.2. Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3. Čas použiteľnosti

3 roky

6.4. Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote do 30°C.

6.5. Druh obalu a obsah balenia

Každá transdermálna náplast' je samostatne balená vo vrecku. Zložená fólia sa skladá z týchto vrstiev (smerom zvonka dovnútra): obalený Kraft papier, polyetylénová fólia s nízkou hustotou, hliníková fólia, Surlyn (termoplastický kopolymér etylén-metakrylovej kyseliny).

Fentanyl ratiopharm 12 µg/h:

Balenie obsahujúce 2 transdermálne náplasti

Balenie obsahujúce 3 transdermálne náplasti

Balenie obsahujúce 4 transdermálne náplasti

Balenie obsahujúce 5 transdermálnych náplastí

Balenie obsahujúce 8 transdermálnych náplastí

Balenie obsahujúce 10 transdermálnych náplastí

Balenie obsahujúce 15 transdermálnych náplastí

Balenie obsahujúce 16 transdermálnych náplastí

Balenie obsahujúce 20 transdermálnych náplastí

Fentanyl ratiopharm 25/50/75/100 µg/h:

Balenie obsahujúce 3 transdermálne náplasti

Balenie obsahujúce 4 transdermálne náplasti

Balenie obsahujúce 5 transdermálnych náplastí

Balenie obsahujúce 10 transdermálnych náplastí

Balenie obsahujúce 15 transdermálnych náplastí

Balenie obsahujúce 16 transdermálnych náplastí

Balenie obsahujúce 20 transdermálnych náplastí

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6. Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Použitá náplast' sa majú zložiť lepiacou stranou k sebe a následne sa majú bezpečne zlikvidovať. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

ratiopharm GmbH

Graf-Arco-Strasse 3

89079 Ulm

Nemecká spolková republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Fentanyl ratiopharm 12 µg/h: 65/0279/07-S

Fentanyl ratiopharm 25 µg/h: 65/0386/06-S

Fentanyl ratiopharm 50 µg/h: 65/0387/06-S

Fentanyl ratiopharm 75 µg/h: 65/0388/06-S

Fentanyl ratiopharm 100 µg/h: 65/0389/06-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĽŽENIA REGISTRÁCIE

Fentanyl ratiopharm 12 µg/h:

Dátum prvej registrácie: 6. augusta 2007

Dátum posledného predĺženia registrácie: 12. mája 2011

Fentanyl ratiopharm 25, 50, 75, 100 µg/h:

Dátum prvej registrácie: 25. augusta 2006

Dátum posledného predĺženia registrácie: 12. mája 2011

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2023