

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Algogesic 25 µg/h transdermálna náplast'
Algogesic 50 µg/h transdermálna náplast'
Algogesic 100 µg/h transdermálna náplast'

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

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

Algogesic 100 µg/h transdermálna náplast'
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'

Náplast' je priehľadná a bezfarebná s modrým označením „fentanyl 25 µg/h“/„fentanyl 50 µg/h“/„fentanyl 100 µg/h“ na krycej fólii.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Dospelí:

Algogesic je indikovaný na liečbu závažnej chronickej bolesti, ktorá si vyžaduje dlhodobé kontinuálne podávanie opioidov.

Deti:

Algogesic je indikovaný na dlhodobú liečbu závažnej chronickej bolesti u detí od 2 rokov veku, ktoré sú liečené opioidmi.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dávkovanie Algogesicu 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, a 100 µg/h fentanylu do systémového obehu, čo predstavuje približne 0,6, 1,2 a 2,4 mg/deň.

Voľba úvodnej dávky

Vhodná úvodná dávka Algogesicu sa má stanoviť podľa aktuálneho užívania opioidov pacientom. Odporúča sa, aby sa Algogestic 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

Prevod pacientov s toleranciou na opioidy z perorálnych alebo parenterálnych opioidov na Algogestic sa riadi prepočtom ekvianalgetických dávok uvedených nižšie. Dávka sa môže dodatočne titrovať smerom k vyšším alebo nižším hodnotám pomocou náplasti 12 µg/h (náplasti Algogestic nie sú dostupné v sile 12 µg/h) alebo 25 µg/h, aby sa dosiahla najnižšia vhodná dávka Algogesicu v závislosti od liečebnej odozvy a potreby dodatočnej analgézie.

Pacienti, ktorí doteraz neužívali opioidy

Vo všeobecnosti sa pri pacientoch, 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. morfin, hydromorfón, oxykodón, tramadol a kodeín), s následnou titráciou až do dosiahnutia analgetickej dávky ekvivalentnej dávke transdermálnej náplasti fentanylu s rýchlosťou uvoľňovania 12 µg/h (náplasti Algogestic nie sú dostupné v sile 12 µg/h) resp. 25 µg/h. Pacienti môžu následne prejsť na Algogestic. Náplasti s rýchlosťou uvoľňovania 12 µg/h sú dostupné a majú byť použité ako úvodná dávka (náplasti Algogestic nie sú dostupné v sile 12 µg/h).

Za okolností, kedy nie je možné začať perorálnymi opioidmi a Algogestic sa považuje za jedinou vhodnú možnosť liečby pre pacientov, ktorí doteraz opioidy nepoužívali, má sa zvážiť výlučne len minimálna úvodná dávka (t.j. 12 µg/h (náplasti Algogestic nie sú dostupné v sile 12 µg/h)). Za týchto okolností je nevyhnutné pacienta dôsledne sledovať. Možnosť závažnej alebo život ohrozujúcej hypoventilácie existuje aj pri použití najnižšej dávky Algogesicu v rámci úvodnej liečby pacientov, ktorí doteraz opioidy neužívali (pozri časti 4.4 a 4.9).

Ekvianalgetický prepočet

Pri pacientoch, ktorí súbežne užívajú opioidné analgetiká sa má úvodná dávka Algogesicu vypočítat' na základe dennej dávky doteraz užívaného opioidu. Ak chcete vypočítat' vhodnú úvodnú dávku Algogesicu, postupujte nasledovne.

1. Vypočítajte 24-hodinovú dávku (mg/deň) teraz užívaného opioidu.
2. Prepočítajte toto množstvo na ekvianalgetickú 24-hodinovú dávku perorálneho morfinu, použite pritom násobiace koeficienty uvedené v tabuľke 1 podľa cesty podávania.
3. Ak chcete stanoviť dávkovanie Algogesicu na základe vypočítanej 24-hodinovej ekvianalgetickej dávky morfinu, použite tabuľku 2 alebo 3 na konverziu dávky:
 - a. Tabuľka 2 je určená pre dospelých pacientov, u ktorých je nevyhnutná rotácia opioidov, alebo ktorí majú menej stabilný klinický stav (prevodový pomer perorálneho morfinu na transdermálny fentanyl je približne 150:1).
 - b. Tabuľka 3 je určená pre dospelých pacientov na stabilnej a dobre tolerovanej liečbe opioidmi (prevodový pomer perorálneho morfinu na transdermálny fentanyl je približne 100:1).

Tabuľka 1: Prevodová tabuľka - násobiace koeficienty na prevod dennej dávky predtým užívaných opioidov na ekvianalgetickú 24-hodinovú dávku perorálneho morfinu
(mg/deň predch. opioidu × 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 každého liečiva zo zoznamu 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 a 2) McPherson ML. Introduction to opioid conversion calculations. Zdroj: Demystifying Opioid Conversion Calculations: A Guide for Effective Dosing. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists; 2010:1-15.

Tabuľka 2: Odporúčané úvodné dávkovanie transdermálnej náplasti fentanylu odvodené od dennej dávky perorálneho morfinu (pri pacientoch, ktorí vyžadujú rotáciu opioidov alebo pri klinicky menej stabilných pacientoch: prevodový pomer perorálneho morfinu na transdermálny fentanyl je približne 150:1)¹

24-hodinová perorálna dávka morfinu (mg/deň)	Dávkovanie transdermálnej náplasti fentanylu (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 denné dávky perorálneho morfinu v tomto intervale použité ako základ pre prechod na transdermálne náplasti fentanylu.

Tabuľka 3: Odporúčané úvodné dávkovanie transdermálnej náplasti fentanylu odvodené od dennej dávky perorálneho morfinu (pri pacientoch na stabilnej alebo dobre tolerovanej liečbe opioidmi: prevodový pomer perorálneho morfinu na transdermálny fentanyl je približne 100:1)

24-hodinová perorálna dávka morfinu (mg/deň)	Dávkovanie transdermálnej náplasti fentanylu (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 Algogesicu 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 Algogesicu.

Titrácia dávky a udržiavacia liečba

Algogesic 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 má obvykle prebiehať v prírastkoch 12 µg/h (náplasti Algogesic nie sú dostupné v sile 12 µg/h) alebo 25 µg/h, pričom treba vziať do úvahy doplnkové analgetické požiadavky pacienta (perorálny morfin 45/90 mg/deň ≈ transdermálna náplast fentanylu 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, než dôjde k ďalšiemu zvýšeniu dávky.

Pri dávkach vyšších ako 100 µg/h sa môže použiť viac ako 1 náplast Algogesicu.

Pacienti môžu vyžadovať pravidelné doplnkové dávky krátkodobo pôsobiacich analgetík v dôsledku náhleho zhoršenia bolesti. Ak dávka Algogesicu 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, náplast Algogesic je možné nahradiť po 48 hodinách náplastou s rovnakou dávkou, prípadne sa môže dávka po 72 hodinách zvýšiť.

Ak je potrebné náplasť vymeniť (napríklad ak sa odlepí) pred uplynutím 72 hodín, náplasť 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 Algogesticom 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 Algogesticom

Ak je potrebné liečbu Algogesticom prerušiť, nahradenie inými opioidmi má byť postupné, začínajúce nízkou dávkou s pomalým zvyšovaním. Dôvodom je postupné klesanie hladín fentanylu po odstránení Algogesticu. Pokles sérovej koncentrácie fentanylu o 50% môže trvať 20 alebo viac hodín. Všeobecne platí, že prerušenie opioidnej analgézie má byť postupné, aby sa predišlo abstinenčným príznakom (pozri časti 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.

Aby sa nestalo, že sa stanoví príliš vysoká dávka nového analgetika, a aby nedošlo k predávkovaniu, údaje v tabuľkách 1, 2 a 3 sa majú používať len na prechod z iných opioidov na Algogestic a nie z Algogesticu na iné liečby.

Osobitné skupiny pacientov

Starší ľudia

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, sa liečba má zvážiť, len ak prínosy prevažujú nad rizikami. V takýchto prípadoch má byť úvodná dávka liečby iba 12 µg/h transdermálnej náplasti fentanylu (náplasti Algogestic nie sú dostupné v sile 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 liečba má zvážiť, len ak prínosy prevažujú nad rizikami. V takýchto prípadoch má byť úvodná dávka liečby iba 12 µg/h transdermálnej náplasti fentanylu (náplasti Algogestic nie sú dostupné v sile 12 µg/h).

Pediatrická populácia

Dospievajúci vo veku 16 rokov a starší:

Riadte sa dávkovaním pre dospelých.

Deti vo veku 2 až 16 rokov:

Algogestic sa má podávať iba tým pediatrickým pacientom s toleranciou na opioidy (vo veku 2 až 16 rokov), ktorí už dostávajú minimálne 30 mg perorálneho ekvivalentu morfinu za deň. Pri prevode pediatrických pacientov z perorálnych alebo parenterálnych opioidov na Algogestic, použite postup ekvianalgetickej konverzie (tabuľka 1) a odporúčané dávkovanie Algogesticu na základe dennej perorálnej dávky morfinu (tabuľka 4).

Tabuľka 4: Odporúčané dávkovanie transdermálnej náplasti fentanylu pre pediatrických pacientov¹ na základe dennej perorálnej dávky morfinu²

24-hodinová perorálna dávka morfinu (mg/deň)	Dávkovanie transdermálnej náplasti fentanylu (µg/h)
30-44	12
45-134	25

¹ Prepočet na dávky Algogesicu vyššie ako 25 µg/h je rovnaký pre dospelých aj pediatrických pacientov (pozri tabuľka 2).

² V klinických štúdiách boli denné dávky perorálneho morfinu v tomto intervale použité ako základ pre prechod na fentanylové transdermálne náplasti.

V 2 pediatrických štúdiách sa potrebná dávka transdermálnej náplasti fentanylu počítala konzervatívne: 30 mg až 44 mg perorálneho morfinu denne alebo jeho ekvivalentná opioidná dávka sa nahradila jednou transdermálnou náplastou fentanylu 12 µg/h. Treba však vziať do úvahy, že tento konverzný harmonogram u detí platí len pri prechode z perorálneho morfinu (alebo jeho ekvivalentu) na Algogestic. Konverzný harmonogram sa nemá používať pri prechode z Algogesicu na iné opioidy, pretože môže dôjsť k predávkovaniu.

Analgetický účinok prvej dávky Algogesicu nebude počas prvých 24 hodín optimálny. Preto má pacient počas prvých 12 hodín po prechode na Algogestic dostať predchádzajúcu pravidelnú dávku analgetík. Počas nasledujúcich 12 hodín sa majú tieto analgetiká podať podľa klinickej potreby.

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

Algogestic 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 Algogestic sa má meniť každých 72 hodín. Dávka sa má titrovať individuálne, až kým sa nedosiahne rovnováha medzi analgetickou účinnosťou a znášanlivosťou. Dávkovanie sa nesmie zvyšovať v intervaloch kratších ako 72 hodín. Ak je analgetický účinok Algogesicu nedostatočný, má sa podať doplnkový morfin alebo iný krátkodobý účinkujúci opioid. V závislosti od doplnkových analgetických požiadaviek a stavu bolesti dieťaťa možno zvážiť zvýšenie dávky.

Úprava dávky sa má vykonať v krokoch po 12 µg/h (náplasti Algogestic nie sú dostupné v sile 12 µg/h).

Spôsob podávania

Algogestic je na transdermálne použitie.

Algogestic sa aplikuje na nepodráždenú a neožiarenú pokožku na rovný povrch na trupe alebo na horné časti paží.

U malých detí sa uprednostňuje horná časť chrbta, aby sa minimalizovala možnosť, že si dieťa náplast odlepi.

Ochlpenie na mieste aplikácie (uprednostňuje sa plocha bez ochlpenia) je potrebné pred aplikáciou ostrihať (nie oholiť). Ak je potrebné miesto aplikácie náplasti Algogesicu pred aplikáciou očistiť, má sa to urobiť čistou vodou. Nemajú sa používať mydlá, oleje, čistiace mlieka alebo akékoľvek látky, ktoré môžu pokožku podráždiť alebo ovplyvniť jej vlastnosti. Pred aplikáciou náplasti má byť pokožka úplne suchá. Pred použitím sa má náplast skontrolovať. Nemajú sa použiť náplasti, ktoré sú rozstrihnuté, roztrhnuté alebo akýmkoľvek spôsobom poškodené.

Algogestic sa má aplikovať ihneď po vybratí z uzavretého obalu. Náplast sa má vybrať z ochranného obalu prehnutím zárezu (umiestneného v blízkosti vrchnej časti šípky na štítku vrečka) a opatrným roztrhnutím obalu vrečka. Ak sa na otvorenie vrečka používajú nožnice, obal sa má rozstrihnúť v tesnej blízkosti zataveného okraja, aby nedošlo k poškodeniu náplasti. Ochranný podklad náplasti je

rozdelený. Náplast' sa má prehnúť v strede na polovicu a jednotlivé polovice ochranného podkladu sa majú odstrániť. Je potrebné vyhnúť sa chytaniu lepiacej strany náplasti. Náplast' sa má nalepiť na pokožku jemným pritlačením dlaňou ruky po dobu približne 30 sekúnd. Je potrebné dať pozor, aby boli okraje náplasti dobre prilepené. Potom je potrebné umyť si ruky čistou vodou.

Algogesic 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 rovnaké miesto na pokožke, musí uplynúť niekoľko dní.

Keďže je transdermálna náplast' chránená vonkajšou vode odolnou vrstvou, môže sa nosiť aj počas sprchovania.

Niekedy môže byť potrebné dodatočné prichytenie náplasti na pokožku.

Ak po odstránení transdermálnej náplasti zostanú na pokožke nejaké jej zvyšky, možno ich očistiť dostatočným množstvom mydla a vody. Na očistenie sa nesmie použiť alkohol alebo iné rozpúšťadlá, pretože v dôsledku účinku náplasti môžu preniknúť kožou.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Akútna alebo pooperačná bolesť, pretože pri krátkodobom používaní nie je možná titrácia dávky, a preto môže dôjsť k závažnej alebo život ohrozujúcej hypoventilácii.

Závažný útlm dýchania.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pacienti, ktorí mali závažné nežiaduce udalosti musia byť sledovaní minimálne 24 hodín po odstránení náplasti Algogesic, prípadne aj dlhšie, podľa klinickej symptomatológie, pretože sérové koncentrácie fentanylu sa znižujú postupne a po 20-27 hodinách sa znížia o približne 50%.

Pacienti a ich opatrovatelia musia byť poučení, že Algogesic 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.

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

Pacienti, ktorí ešte neužívali opioidy a ktorí netolerujú opioidy

Používanie transdermálnych náplasti fentanylu u pacientov, ktorí ešte neužívali opioidy sa spája s veľmi zriedkavými prípadmi výrazného útlmu dýchania a/alebo s úmrtím v prípadoch, kedy sa náplasti používali ako prvotná liečba opioidmi, zvlášť u pacientov s neonkologickou bolesťou.

Existuje možnosť závažnej alebo život-ohrozujúcej hypoventilácie, aj pri použití najnižšej dávky transdermálnych náplasti fentanylu v rámci úvodnej liečby pacientov, ktorí doteraz opioidy neužívali, obzvlášť u starších pacientov alebo u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene. Tendencia k vzniku tolerancie sa u jednotlivcov výrazne líši. Odporúča sa, aby sa Algogesic používal u pacientov, u ktorých bola preukázaná tolerancia na opioidy. (pozri časť 4.2).

Útlm dýchania

Transdermálne náplasti fentanylu môžu u niektorých pacientov spôsobiť signifikantný útlm dýchania, vzhľadom k tomuto účinku musia byť pacienti sledovaní. Útlm dýchania môže pretrvávať aj po odstránení náplasti. Výskyt útlmu dýchania narastá so zvyšovaním dávky fentanylu (pozri časť 4.9). Opioidy môžu spôsobiť poruchy dýchania súvisiace so spánkom, vrátane centrálneho 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.

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 Algogesicu 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 transdermálnej náplasti fentanylu 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.

Opioidmi vyvolaná hyperalgézia (*opioid induced hyperalgesia*)

Opioidmi vyvolaná hyperalgézia (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 prejavovať 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.

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

Opakované používanie transdermálnej náplasti fentanylu môže viesť k poruche užívania opioidov (OUD). Vyššia dávka a dlhšie trvanie liečby opioidmi môžu zvýšiť riziko vzniku OUD. Zneužitie alebo úmyselné nesprávne použitie transdermálnej náplasti fentanylu 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. veľká depresia, úzkosť a poruchy osobnosti).

Pred začatím a počas liečby Algogescicom 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).

Sérotonínový syndróm

Pri súbežnom podávaní transdermálnej náplasti fentanylu s liekmi, ktoré ovplyvňujú sérotonínergné neurotransmiterové systémy sa odporúča opatrnosť.

Rozvoj potenciálne život ohrozujúceho sérotonínového syndrómu môže nastať v prípade súbežného užívania sérotonínerných liečiv, ako sú napríklad SSRI (selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu) a SNRI (inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a norepinefrínu) a pri účinných

látkach, ktoré zhoršujú metabolizmus sérotonínu (vrátane inhibítorov monoaminoxidázy [IMAO]). Môže sa to objaviť aj pri používaní odporúčanej dávky (pozri časť 4.5).

Sérotonínový syndróm môže zahŕňať zmeny psychického stavu (napr. nepokoj, halucinácie, kóma), autonómnu nestabilitu (napr. tachykardia, nestabilný krvný tlak, hypertermia), neuromuskulárne poruchy (napr. hyperreflexia, poruchy koordinácie, stuhnutosť), a/alebo gastrointestinálne príznaky (napr. nevoľnosť, vracanie, hnačka).

Ak existuje podozrenie na sérotonínový syndróm, je potrebné ukončiť liečbu Algogesicom.

Chronické ochorenie pľúc

U pacientov s chronickou obštrukčnou alebo inou pľúcnou chorobou môže transdermálna náplast fentanyl spôsobiť závažnejšie nežiaduce reakcie. U takýchto pacientov môžu opioidy spomaliť dýchanie a zvýšiť odpor dýchacích ciest.

Ochorenia centrálného nervového systému vrátane zvýšeného intrakraniálneho tlaku

Transdermálna náplast fentanyl sa má používať s opatnosťou u pacientov, ktorí môžu byť obzvlášť citliví na intrakraniálne účinky zadržiavania CO₂, ako napríklad tí, u ktorých sa prejaví zvýšený intrakraniálny tlak, poruchy vedomia alebo kóma. Transdermálna náplast fentanyl sa má používať so zvýšenou opatnosťou u pacientov s nádormi mozgu.

Choroby srdca

Fentanyl môže vyvolať bradykardiu a preto sa má podávať pacientom s bradyarytmiou opatrne.

Hypotenzia

Opioidy môžu spôsobiť hypotenziu, najmä u pacientov s akútnou hypovolémiou. Pred začatím liečby transdermálnymi náplastami fentanyl je potrebné upraviť základnú, symptomatickú hypotenziu a/alebo hypovolémiu.

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 Algogesic, majú byť starostlivo sledovaní na prejavy toxicity fentanyl, a ak je to potrebné, dávka Algogesicu sa má znížiť (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Aj keď sa nepredpokladá, že by porucha funkcie obličiek mala klinicky relevantný vplyv na elimináciu fentanyl, odporúča sa zvýšená opatnosť, pretože u tejto populácie pacientov sa nehodnotila farmakokinetika fentanyl (pozri časť 5.2). Liečba sa má zvážiť, len ak prínosy prevažujú nad rizikami. Ak sa pacientom s poruchou funkcie obličiek aplikuje Algogesic, treba ich starostlivo sledovať kvôli prejavom toxicity fentanyl 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).

Gastrointestinálny trakt

Opioidy zvyšujú tonus a znižujú propulzívne kontrakcie hladkej svaloviny gastrointestinálneho traktu. Následné predĺženie gastrointestinálnej pasáže môže zodpovedať za konstipčný účinok fentanyl. Pacienti majú byť upozornení na opatrenia na predchádzanie zápche a má sa zvážiť preventívne užívanie laxatív. Zvláštnu pozornosť je potrebné venovať pacientom s chronickou zápchou. V prípade vzniku alebo podozrenia na paralytický ileus je potrebné ukončiť liečbu Algogesicom.

Starší ľudia

Údaje zo štúdií s intravenóznym používaním fentanyl naznačujú, že starší pacienti môžu mať znížený klírens, predĺžený polčas a môžu byť citlivejší na liečivo ako mladší pacienti. Starších pacientov, ktorí používajú Algogesic treba starostlivo sledovať z hľadiska toxicity spôsobenej fentanylom a v prípade potreby im znížiť dávku (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Algogesic sa nemá podávať **pediatrickým pacientom, ktorí doposiaľ neboli liečení opioidmi** (pozri časť 4.2). Existuje riziko závažnej alebo život-ohrozujúcej hypoventilácie bez ohľadu na dávku podanú prostredníctvom transdermálnych náplastí fentanylu.

Transdermálne náplasti fentanylu sa neskúmali u detí mladších ako 2 roky. Algogesic sa má podávať len deťom vo veku 2 roky alebo starším, ktoré tolerujú opioidy (pozri časť 4.2).

Na ochranu pred náhodným použitím transdermálnej náplasti deťmi sa má miesto aplikácie Algogesicu vybrať veľmi opatrne (pozri časti 4.2 a 6.6) a starostlivo kontrolovať prilepenie náplasti.

Pacienti s myasténiou gravis

Môžu sa objaviť neepileptické (myo)klonické reakcie. Pri liečbe pacientov s myasténiou gravis sa má postupovať opatrne.

Aplikácia pri horúčke/externom teple

Koncentrácia fentanylu sa pri zvýšenej teplote pokožky môže zvyšovať (pozri časť 5.2). Preto sa u pacientov s horúčkou majú sledovať nežiaduce účinky opioidov a podľa potreby sa má dávka Algogesicu upraviť.

Existuje možnosť zvýšeného uvoľňovania fentanylu zo systému v závislosti od teploty, čo vedie k možnému predávkovaniu a smrti.

Všetkých pacientov je potrebné upozorniť, aby zabránili vystaveniu miesta aplikácie Algogesicu priamemu vplyvu vonkajších tepelných zdrojov, ako sú napríklad vyhrievacie podložky, termofory, elektrické prikrývky, vyhrievané vodné posteľe, solárne alebo infračervené lampy, slnenie, dlhotrvajúce horúce kúpele, sauny a horúce kúpele vo vírivke.

Interakcie s inými liekmi

Inhibitory CYP3A4

Súbežné používanie transdermálnych náplastí fentanylu s inhibítormi cytochrómu P450 3A4 (CYP3A4) môže viesť k zvýšeniu plazmatickej koncentrácie fentanylu, čo by mohlo spôsobiť zvýšenie alebo predĺženie terapeutických ako aj nežiaducich účinkov a môže spôsobiť závažný útlm dýchania. Preto sa neodporúča súbežné používanie transdermálnych náplastí fentanylu a inhibítorov CYP3A4 pokiaľ prínosy neprevážia zvýšené riziko nežiaducich účinkov.

Vo všeobecnosti má pacient po ukončení užívania inhibítora CYP3A4 počkať 2 dni predtým ako si prilepi prvú náplasť Algogesic. 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 ritonavír, môže byť potrebné toto obdobie predĺžiť. Preto je potrebné sa pred prvou aplikáciou náplasti Algogesic oboznámiť s informáciami o lieku inhibítora CYP3A4 z hľadiska polčasu rozpadu účinnej látky a trvania inhibičného účinku. Pacient, ktorý sa lieči Algogesicom, má pred začatím liečby inhibítorom CYP3A4 počkať aspoň 1 týždeň po odstránení poslednej náplasti. Ak nie je možné sa vyhnúť súbežnému používaniu Algogesicu a inhibítora CYP3A4, je potrebné starostlivé sledovanie z hľadiska výskytu prejavov a symptómov zvýšeného alebo predĺženého terapeutického účinku a nežiaducich účinkov fentanylu (hlavne útlm dýchania) a dávkovanie Algogesicu sa musí znížiť alebo prerušiť podľa potreby (pozri časť 4.5).

Súbežné užívanie so zmiešanými agonistami/antagonistami opioidov

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

Riziko vyplývajúce zo súbežného používania s látkami tlmiacimi centrálny nervový systém (CNS), ako sú benzodiazepíny alebo im podobné lieky, alkohol a narkotiká s tlmiacim účinkom na CNS.

Súbežné používanie transdermálnej náplasti fentanylu a sedatívnych liekov, ako sú benzodiazepíny alebo im podobné lieky, alkohol alebo narkotiká tlmiace CNS môže viesť k sedácii, respiračnej depresii, kóme a smrti. Vzhľadom na tieto riziká má byť súbežné predpisovanie so sedatívnymi liekmi obmedzené na pacientov, u ktorých nie sú k dispozícii alternatívne možnosti liečby. Ak sa rozhodne o predpísaní Algogesicu súbežne so sedatívnymi liekmi, má byť predpísaná najnižšia účinná dávka a dĺžka liečby má byť čo najkratšia.

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).

Vyšetrenie magnetickou rezonanciou (MRI)

Transdermálne náplasti fentanylu obsahujú kov. Pred vyšetrením magnetickou rezonanciou sa majú náplasti odstrániť, pretože sa počas vyšetrenia môžu zohriať a zapríčiniť popálenie pokožky v mieste, kde je náplast prilepená.

Náhodná expozícia v dôsledku prenosu náplasti

Náhodný prenos fentanylovej náplasti na pokožku osoby, ktorá ju nepoužíva (hlavne dieťa), pri zdieľaní spoločného lôžka alebo pri blízkom kontakte s osobou, ktorá náplast používa, môže spôsobiť predávkovanie opioidmi u osoby, ktorá náplast nepoužíva. Pacienti majú byť poučení, že v prípade náhodného prenosu náplasti sa náplast musí okamžite odstrániť z pokožky osoby, ktorá náplast nepoužíva (pozri časť 4.9).

Endokrinné účinky

Opioidy, ako je fentanyl, môžu ovplyvniť os hypotalamus-hypofýza-nadoblička alebo -gonád, najmä po dlhodobom užívaní. Niektoré zmeny, ktoré možno pozorovať, zahŕňajú zvýšenie sérového prolaktínu a zníženie plazmatického kortizolu a testosterónu. Klinické prejavy a príznaky môžu byť v dôsledku týchto hormonálnych zmien. Pri podozrení na endokrinný účinok, ako je hyperprolaktinémia alebo adrenálna insuficiencia, sa odporúča vykonať príslušné laboratórne vyšetrenia a zvážiť ukončenie liečby liekom Algogesic.

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakodynamické interakcie

Lieky s centrálnym účinkom / lieky s tlmivým účinkom na centrálny nervový systém (CNS), vrátane alkoholu a omamných látok s tlmivým účinkom na CNS

Súbežné použitie transdermálnej náplasti fentanylu 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), relaxanciami kostrového svalstva a gabapentinoidmi (gabapentín a pregabalín) môže viesť k respiračnej depresii, hypotenzii, hlbokkej sedácii, kóme alebo smrti. Súbežné predpisovanie liekov s tlmivým účinkom na CNS a Algogesicu má byť vyhradené pre pacientov, u ktorých nie sú k dispozícii alternatívne možnosti liečby. Súbežné užívanie akýchkoľvek z týchto liekov s Algogesicom vyžaduje starostlivé pozorovanie a sledovanie pacienta. Dávka a trvanie súbežného používania majú byť obmedzené (pozri časť 4.4).

Súbežné užívanie so zmiešanými agonistami/antagonistami opioidov

Súbežné užívanie buprenorfinu, nalbufinu alebo pentazocínu sa neodporúča. Tieto látky 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 aj časť 4.4).

Inhibitory monoaminoxidázy (IMAO)

Algogesic sa neodporúča používať u pacientov, ktorí vyžadujú súbežné podávanie IMAO. Boli hlásené závažné a nepredvídateľné interakcie s IMAO, vrátane zosilnenia účinkov opiátov alebo zosilnenia serotonínergických účinkov. Algogesic sa nemá používať v priebehu 14 dní po ukončení liečby s IMAO.

Sérotonínerné lieky

Súbežné podávanie fentanylu a serotonínerných liekov, ako sú napríklad selektívne inhibitory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI) alebo inhibitory spätného vychytávania sérotonínu a norepinefrínu (SNRI) alebo inhibitory monoaminoxidázy (IMAO), môže zvýšiť riziko serotonínového 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).

Farmakokinetické interakcie

Inhibítory cytochrómu P450 3A4 (CYP3A4)

Fentanyl, liečivo s vysokým klírensom, sa rýchlo a v rozsiahlej miere metabolizuje predovšetkým prostredníctvom CYP3A4.

Súbežné používanie transdermálnych náplastí fentanylu s inhibítormi cytochrómu P450 3A4 (CYP3A4) môže viesť k zvýšeniu plazmatických koncentrácií fentanylu, čo môže zvýšiť alebo predĺžiť terapeutické a nežiaduce účinky a 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 transdermálnymi náplastami fentanylu boli hlásené prípady závažného útlmu dýchania, vrátane smrteľného prípadu po súbežnom podaní so stredne silným inhibítorom CYP3A4. Súbežné užívanie inhibítorov CYP3A4 a Algogesicu sa neodporúča, pokiaľ nie je pacient dôsledne sledovaný (pozri časť 4.4). Príklady liečiv, ktoré môžu zvyšovať koncentráciu fentanylu: amiodarón, cimetidín, klaritromycín, diltiazem, erytromycín, flukonazol, itraconazol, ketokonazol, nefazodón, ritonavír, 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 všeobecne $\leq 25\%$, avšak pri ritonavíre (silný inhibítor CYP3A4) sa klírens fentanylu znížil v priemere o 67%. Rozsah interakcie inhibítorov CYP3A4 s dlhodobo používanými transdermálnymi náplastami fentanylu nie je známy, avšak môže byť väčší než pri krátkodobom intravenóznom podávaní.

Aktivátory cytochrómu P450 3A4 (CYP3A4)

Súbežné používanie transdermálnych náplastí fentanylu s aktivátormi CYP3A4 môže spôsobiť zníženie plazmatických koncentrácií fentanylu a zníženie terapeutického účinku. Pri súbežnom užívaní aktivátorov CYP3A4 a Algogesicu sa odporúča zvýšiť pozornosť. Možno bude potrebné zvýšenie dávky Algogesicu alebo zmena liečby na iné analgetikum. Zníženie dávky fentanylu a dôsledné sledovanie je odôvodnené v prípade, že sa očakáva ukončenie súbežnej liečby s aktivátorom CYP3A4. Účinky aktivátora sa znižujú postupne a môžu spôsobiť zvýšenie plazmatickej koncentrácie fentanylu, čo môže spôsobiť zvýšenie alebo predĺženie terapeutických účinkov a nežiaducich účinkov a spôsobiť závažný útlm dýchania. Dôsledné sledovanie musí pokračovať až do dosiahnutia stabilného účinku lieku. Príklady liečiv, ktoré môžu znížiť plazmatické koncentrácie fentanylu: karbamazepín, fenobarbital, fenytoín a rifampicín (zoznam nie je úplný).

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie boli realizované len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie je k dispozícii dostatočné množstvo údajov o použití Algogesicu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali istý stupeň reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko pre ľudí nie je známe, aj keď sa zistilo, že fentanyl, pri použití ako intravenózne anestetikum, prechádza u ľudí počas gravidity placentou. Bol hlásený novorodenecký abstinencný syndróm u novorodencov, ktorých matky dlhodobo počas gravidity používali Algogesic. Fentanyl sa nesmie používať počas gravidity, pokiaľ to nie je jednoznačne nevyhnutné.

Algogesic sa nemá používať počas pôrodu, pretože sa nesmie používať na liečbu akútnej ani pooperačnej bolesti (pozri časť 4.3). Navyše, vzhľadom na to, že fentanyl prechádza placentou, môže použitie Algogesicu počas pôrodu spôsobiť útlm dýchania u novorodenca.

Dojčenie

Fentanyl sa vylučuje do ľudského materského mlieka a môže u dojčat'a spôsobiť sedáciu/útlm dýchania. Z tohto dôvodu treba počas liečby Algogesicom a najmenej 72 hodín po odstránení náplasti prerušiť dojčenie.

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

Transdermálna náplast fentanylu môže narušiť psychické a/alebo fyzické schopnosti potrebné na výkon potenciálne nebezpečných úkonov, ako je napríklad vedenie vozidiel alebo obsluha strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Bezpečnosť fentanylu bola hodnotená u 1 565 dospelých a u 289 detí, ktorí sa zúčastnili 11 klinických štúdií (1 dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná, 7 nezaslepených s aktívnou kontrolou, 3 nezaslepené, bez kontroly), pri liečbe chronickej malígnej a nemalígnej bolesti. Tieto osoby dostali minimálne 1 dávku fentanylu a poskytli údaje na analýzu bezpečnosti. Na základe súhrnných údajov o bezpečnosti z týchto klinických štúdií boli najčastejšie hlásené (t.j. incidencia $\geq 10\%$) nežiaduce reakcie: nauzea (35,7 %), vracanie (23,2 %), obštipácia (23,1 %), somnolencia (15,0 %), závrat (13,1 %) a bolesť hlavy (11,8 %).

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

Uvedená frekvencia výskytu v kategóriách je určená s použitím nasledujúcej konvencie:

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 frekvencie	Nežiaduce reakcie
Poruchy imunitného systému	Časté	hypersenzitivita
	Neznáme	anafylaktický šok, anafylaktická reakcia, anafylaktoidná reakcia
Poruchy endokrinného systému	Neznáme	nedostatok androgénov
Poruchy metabolizmu a výživy	Časté	anorexia
Psychické poruchy	Časté	insomnia, depresia, úzkosť, stav zmätenosti, halucinácie
	Menej časté	agitácia, dezorientácia, euforická nálada
	Neznáme	delírium, závislosť
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	somnolencia, závrat, bolesť hlavy
	Časté	tremor, parestézia
	Menej časté	hypoastézia, kŕče (vrátane klonických kŕčov a kŕčov grand mal), amnézia, znížená úroveň vedomia, strata vedomia
Poruchy oka	Menej časté	rozmazané videnie

	Zriedkavé	mióza
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	vertigo
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Časté	palpitácie, tachykardia
	Menej časté	bradykardia, cyanóza
Poruchy ciev	Časté	hypertenzia
	Menej časté	hypotenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Časté	dyspnoe
	Menej časté	útlm dýchania, respiračná tieseň
	Zriedkavé	apnoe, hypoventilácia
	Neznáme	bradypnoe
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	nauzea, vracanie, zápcha
	Časté	hnačka, suchosť v ústach, bolesť brucha, bolesť hornej časti brucha, dyspepsia
	Menej časté	ileus, dysfágia
	Zriedkavé	subileus
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	hyperhidróza, pruritus, vyrážka, erytém
	Menej časté	ekzém, alergická dermatitída, poruchy kože, dermatitída, kontaktná dermatitída
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté	svalové kŕče
	Menej časté	svalové zášklby
Poruchy obličiek a močových ciest	Časté	retencia moču
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Menej časté	erektálna dysfunkcia, sexuálna dysfunkcia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	únavu, periférny edém, asténia, celková nevoľnosť (malátnosť), pocit chladu
	Menej časté	reakcia v mieste aplikácie, ochorenie podobné chrípke, pocit zmeny telesnej teploty, hypersenzitivita v mieste aplikácie, abstinenčný syndróm, pyrexia*
	Zriedkavé	dermatitída v mieste aplikácie, ekzém v mieste aplikácie
	Neznáme	tolerancia lieku

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

Pediatrická populácia

Bezpečnosť transdermálnych náplastí fentanylu sa hodnotila u 289 detí (< 18 rokov), ktorí sa zúčastnili 3 klinických štúdií zameraných na liečbu chronickej alebo kontinuálnej bolesti malígneho alebo nemalígneho pôvodu. Tieto osoby dostali minimálne 1 dávku transdermálnych náplastí fentanylu a poskytli údaje na analýzu bezpečnosti (pozri časť 5.1).

Bezpečnostný profil u detí a adolescentov liečených transdermálnymi náplastami fentanylu bol podobný ako u dospelých. U pediatrickej populácie sa nezistilo žiadne riziko mimo očakávaného s použitím opioidov na úľavu od bolesti spojenej so závažnými ochoreniami a nezdá sa, že by bolo s použitím transdermálnych náplastí fentanylu 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 %), nevoľnosť (23,5 %), bolesť hlavy (16,3 %), zápcha (13,5 %), hnačka (12,8 %) a pruritus (12,8 %).

Tolerancia

Pri opakovanom použití sa môže objaviť tolerancia.

Lieková závislosť

Opakované použitie Algogesicu 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 z opioidov

U niektorých pacientov sú možné abstinenčné príznaky z opioidov (ako je nauzea, vracanie, hnačka, úzkosť a chvenie) po prechode z predchádzajúcej liečby opioidovými analgetikami na transdermálne náplasti fentanylu, alebo ak sa liečba náhle ukončí (pozri časti 4.2 a 4.4).

Novorodenecký abstinenčný syndróm

Vyskytli sa veľmi zriedkavé hlásenia o výskyte neonatálneho abstinenčného syndrómu u novorodencov narodených matkám, ktoré chronicky používali transdermálne náplasti fentanylu počas gravidity (pozri časť 4.6).

Sérotonínový syndróm

Pri súbežnom podávaní fentanylu s liekmi so silným serotonínergným účinkom boli hlásené prípady serotonínového 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

Príznakmi predávkovania fentanylom je vystupňovanie jeho farmakologických účinkov, pričom najzávažnejší je útlm dýchania. Pri predávkovaní fentanylom sa pozorovala aj toxická leukoencefalopatia.

Liečba

Zvládnutie útlmu dýchania vyžaduje okamžité protiopatrenia, ktoré zahŕňajú odstránenie náplasti Algogesic a fyzickú alebo verbálnu stimuláciu pacienta. Po týchto opatreniach sa môže pokračovať podaním špecifického opioidného antagonistu, ako je naloxón. Útlm dýchania po predávkovaní môže trvať dlhšie ako je účinok antagonistu opioidov. Interval medzi dávkami intravenózneho antagonistu je potrebné stanoviť s veľkou pozornosťou vzhľadom na možnosť opätovnej narkotizácie po odstránení náplasti; môže byť potrebné opakované podávanie alebo kontinuálna infúzia naloxónu. Zvrátenie narkotického účinku môže mať za následok akútny nástup bolesti a uvoľnenie katecholamínov.

Ak si to vyžaduje klinická situácia, je potrebné zabezpečiť a udržať priechodnosť dýchacích ciest, prípadne pomocou orofaryngeálnej alebo endotracheálnej kanyly, a podľa potreby je potrebné podávať kyslík a zabezpečiť podporu alebo reguláciu dýchania. Je potrebné udržať adekvátnu telesnú teplotu a príjem tekutín.

Ak nastane závažná alebo pretrvávajúca hypotenzia, je potrebné zvážiť možnosť hypovolémie a tento stav je potrebné riešiť podávaním vhodných parenterálnych tekutín.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

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

Pediatrická populácia

Bezpečnosť fentanylovej transdermálnej náplasti sa hodnotila v troch otvorených štúdiách u 289 pediatrických pacientov s chronickou bolesťou vo veku 2 - 17 rokov, vrátane 80 detí vo veku 2 - 6 rokov. Z 289 účastníkov zaradených do týchto troch štúdií bola u 110 začatá liečba transdermálnymi náplastami fentanylu v dávke 12 $\mu\text{g/h}$. Z týchto 110 účastníkov, 23 (20,9 %) už predtým dostávalo < 30 mg ekvivalentu perorálneho morfinu za deň, 66 (60,0 %) dostávalo 30 - 44 mg ekvivalentu perorálneho morfinu za deň a 12 (10,9 %) dostávalo minimálne 45 mg ekvivalentu perorálneho morfinu za deň (údaje nie sú k dispozícii pre 9 (8,2 %) účastníkov). U ostatných 179 účastníkov, z ktorých 174 (97,2 %) už predtým užívalo dávky opioidov v množstve minimálne 45 mg ekvivalentu perorálneho morfinu za deň boli počiatočné dávky 25 $\mu\text{g/h}$ a vyššie. U ostatných 5 účastníkov s počiatočnou dávkou minimálne 25 $\mu\text{g/h}$, ktorých predchádzajúce dávkovanie opioidov bolo < 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 - 44 mg ekvivalentu perorálneho morfinu za deň (pozri časť 4.8).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Transdermálne náplasti fentanylu kontinuálne uvoľňujú fentanyl do systému počas 72 hodín. Po aplikácii transdermálnej náplasti fentanylu 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 je rýchlosť uvoľňovania fentanylu relatívne konštantná. Koncentračný gradient existujúci medzi systémom a nižšou koncentráciou v pokožke poháňa uvoľňovanie liečiva. Priemerná biologická dostupnosť fentanylu po aplikácii transdermálnej náplasti je 92 %.

Po prvej aplikácii transdermálnej náplasti fentanylu postupne stúpajú koncentrácie fentanylu v sére, rovnovážny stav sa zvyčajne dosahuje medzi 12 až 24 hodinami a zostáva relatívne konštantný do konca 72-hodinového obdobia aplikácie. Do konca druhej 72-hodinovej aplikácie je dosiahnutá sérová koncentrácia rovnovážneho stavu a udržiava sa počas ďalších podávaní náplasti rovnakej 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.

Farmakokinetický model naznačil, že sérové koncentrácie fentanylu sa môžu 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 transdermálnu náplast fentanylu počas prvých 10 hodín jednorazovej aplikácie zvýšilo priemernú hodnotu AUC fentanylu 2,2-násobne a priemernú koncentráciu na konci 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 akumuluje v kostrovom svalstve a tuku a pomaly sa uvoľňuje do krvi.

V štúdií s onkologickými pacientmi liečenými transdermálnymi náplastami fentanylu 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 primárne pečeňou prostredníctvom CYP3A4. 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, v ktorých 92% podanej dávky zo systému predstavoval nezmenený fentanyl, ktorý sa objavil v systémovej cirkulácii.

Eliminácia

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

Po intravenóznom podaní sa hodnoty priemerného celkového klírensu fentanylu v štúdiách pohybovali všeobecne v intervale od 34 do 66 l/h.

Približne 75 % dávky sa do 72 hodín po intravenóznom podaní fentanylu vylučuje močom a približne 9 % dávky stolicou. Vylučovanie prebieha hlavne vo forme metabolitov, pričom menej ako 10 % dávky sa vylučuje ako nezmenená účinná látka.

Lineárnosť/nelineárnosť

Sérová koncentrácia fentanylu je priamo úmerná veľkosti transdermálnej fentanylovej náplasti. Farmakokinetika transdermálnej náplasti fentanylu sa nemení s opakovanou aplikáciou.

Vzťahy medzi farmakokinetikou a farmakodynamikou

Existuje vysoká interindividuálna variabilita vo farmakokinetike 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 toxická koncentrácia sa so zvyšujúcou toleranciou zvyšujú. Preto nie je možné stanoviť optimálny interval terapeutickú 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

Staršie osoby

Údaje zo štúdií intravenózneho používania fentanylu naznačujú, že starší pacienti môžu mať znížený klírens, predĺžený polčas a môžu byť citlivejší na liek ako mladší pacienti. V štúdií realizovanej s transdermálnymi náplastami fentanylu mali starší zdraví pacienti farmakokinetické parametre, ktoré sa výrazne neodlišovali od zdravých mladších jednotlivcov, aj keď maximálne sérové koncentrácie boli nižšie a priemerný polčas bol predĺžený na približne 34 hodín. Starších pacientov treba starostlivo sledovať z hľadiska toxicity spôsobenej fentanylom a v prípade potreby im znížiť dávku (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Koncentrácia fentanylu sa merala u viac ako 250 detí vo veku 2 - 17 rokov, ktoré dostávali náplasti fentanylu v rozsahu dávky 12,5 - 300 µg/h. Po úprave na telesnú hmotnosť, sa hodnota klírens (l/h/kg) zdá približne o 80% vyššia u detí vo veku 2 - 5 rokov a o 25% vyššia u detí vo veku 6 - 10 rokov v porovnaní s deťmi vo veku 11 - 16 rokov, u ktorých sa predpokladá podobná hodnota klírens ako u

dospelých. Tieto zistenia sa brali do úvahy pri stanovení odporúčaní dávok u pediatrických pacientov (pozri časti 4.2 a 4.4).

Porucha funkcie pečene

Pacientov s poruchou funkcie pečene treba starostlivo sledovať z hľadiska prejavov toxicity fentanylu a v prípade potreby im znížiť dávku transdermálnych náplasti fentanylu (pozri časť 4.4). Údaje pri osobách s cirhózou a simulované údaje pri osobách s rôznymi stupňami poruchy funkcie pečene, ktorí boli liečení transdermálnymi náplastami fentanylu naznačujú, že koncentrácia fentanylu sa môže zvýšiť a klírens fentanylu sa môže znížiť v porovnaní s osobami s normálnou funkciou pečene. Simulácie naznačujú, že rovnovážny stav AUC pri pacientoch s ochorením 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). Pri pacientoch s ochorením pečene stupňa C (Child-Pugh skóre = 12,5), výsledky naznačujú, že s každým podaním sa koncentrácia fentanylu akumuluje, čo vedie k tomu, že títo pacienti budú mať približne 3,72-násobne vyššiu hodnotu AUC v rovnovážnom stave.

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).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe konvenčných štúdií toxicity po opakovanom podávaní 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 embryo boli spôsobené toxickým pôsobením na matku a nie priamym účinkom látky na vyvíjajúce sa embryo. V štúdiách na 2 druhoch (potkany a králiky) neboli náznaky teratogénnych účinkov. V štúdií zameranej na prenatálny a postnatálny vývoj bola miera prežívania potomkov výrazne znížená pri dávkach, ktoré mierne znižovali 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 fentanilium-chloridu po dobu 2 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 (silikónová)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Každá transdermálna náplasť je samostatne balená vo vrecku. Zložená fólia sa skladá z nasledovných vrstiev smerom z vonka do vnútra: obalený Kraft papier, polyetylénová fólia s nízkou hustotou, hliníková fólia, Surlyn.

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 16 transdermálnych náplastí

Balenie obsahujúce 20 transdermálnych náplastí

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Veľké množstvo fentanylu zostáva v transdermálnej náplasti aj po jej použití. Použité náplasti sa majú preložiť lepiacimi stranami k sebe a potom sa majú bezpečne zlikvidovať mimo dosahu detí. Nepoužité náplasti treba vrátiť do lekárne.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Zentiva k.s.

U kabelovny 130

102 37 Praha

Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Algogesic 25 µg/h transdermálna náplasť: 65/0382/06-S

Algogesic 50 µg/h transdermálna náplasť: 65/0383/06-S

Algogesic 100 µg/h transdermálna náplasť: 65/0385/06-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 25. augusta 2006

Dátum posledného predĺženia registrácie: 16. novembra 2012

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

11/2025