

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Fentanyl Sandoz d.d. 12 mikrogramov/h
 Fentanyl Sandoz d.d. 25 mikrogramov/h
 Fentanyl Sandoz d.d. 50 mikrogramov/h
 Fentanyl Sandoz d.d. 75 mikrogramov/h
 Fentanyl Sandoz d.d. 100 mikrogramov/h
 transdermálna náplast'

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

	Fentanyl Sandoz d.d. dávka (µg/hodinu)	veľkosť náplasti (cm ²)	množstvo fentanylu v náplasti (mg)
Fentanyl Sandoz d.d. 12 mikrogramov/h	12 ¹	22,5	2,7
Fentanyl Sandoz d.d. 25 mikrogramov/h	25	33,2	5,5
Fentanyl Sandoz d.d. 50 mikrogramov/h	50	53,5	11,0
Fentanyl Sandoz d.d. 75 mikrogramov/h	75	70,9	16,5
Fentanyl Sandoz d.d. 100 mikrogramov/h	100	89,2	22,0

¹ Najnižšia dávka sa uvádza ako 12 µg/h (skutočná dávka je však 12,5 µg/h), aby sa odlišila od dávky 125 µg/h, ktorú možno predpísať použitím viacerých náplasti.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Transdermálna náplast'.

Liek sa skladá z transdermálnej náplasti obsahujúcej liečivo integrované v nadrozmernej žltkastohodej krycej náplasti s atramentovo sfarbeným okrajom bez liečiva.
 Tvar transdermálnej náplasti je obdĺžnikový so zaoblenými hranami nasledujúcej veľkosti a farbou okrajov:

12 µg/h: 22,5 cm² s oranžovými pruhmi na oboch stranách
 25 µg/h: 33,2 cm² s červenými pruhmi na oboch stranách
 50 µg/h: 53,5 cm² so zelenými pruhmi na oboch stranách
 75 µg/h: 70,9 cm² s modrými pruhmi na oboch stranách
 100 µg/h: 89,2 cm² so šedými pruhmi na oboch stranách

Transdermálna náplast' obsahuje nasledujúcu čiernu potlač na podkladovej fólii:

“Fentanyl 12 µg/h”
 “Fentanyl 25 µg/h”
 “Fentanyl 50 µg/h”
 “Fentanyl 75 µg/h”
 “Fentanyl 100 µg/h”

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Dospelí

Fentanyl Sandoz d.d. je indikovaný na liečbu závažnej 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

Dávky Fentanylu Sandoz d.d. je potrebné individualizovať podľa stavu pacienta a po podaní pravidelne prehodnocovať. Má sa používať najnižšia účinná dávka. Náplasti sú navrhnuté tak, aby dodali približne 12, 25, 50, 75 a 100 µg/h fentanylu do systémového obehu, čo predstavuje približne 0,3; 0,6; 1,2; 1,8 a 2,4 mg/deň v uvedenom poradí.

Voľba začiatkovej dávky

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

Dospelí

Pacienti tolerujúci opioidy

Prevod pacientov tolerujúcich opioidy z perorálnych alebo parenterálnych opioidov na Fentanyl Sandoz d.d. 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 fentanylovej náplasti v závislosti od liečebnej odozvy a potreby dodatočnej analgézie.

Pacienti, ktorí doteraz neužívali opioidy

Vo všeobecnosti sa u pacientov, ktorí doteraz neužívali opioidy, neodporúča transdermálne podávanie. Majú sa zvážiť alternatívne spôsoby podávania (perorálne, parenterálne). Aby sa predišlo predávkovaniu, 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 fentanylových náplastí s rýchlosťou uvoľňovania 12 µg/h alebo 25 µg/h. Pacienti môžu následne prejsť na Fentanyl Sandoz d.d..

Za okolností, kedy nie je možné začať liečbu perorálnymi opioidmi a Fentanyl Sandoz d.d. sa považuje za jedinu vhodnú možnosť liečby pre pacientov, ktorí doteraz opioidy neužívali, má sa zvážiť výlučne najnižšia začiatková 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 Sandoz d.d. v rámci úvodnej liečby pacientov doposiaľ neužívajúcich opioidmi (pozri časti 4.4 a 4.9).

Ekvianalgetický prepočet

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

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

3. Ak chcete stanoviť dávku Fentanylu Sandoz d.d. na základe vypočítanej 24-hodinovej ekvianalgetickej dávky morfinu, použite tabuľku 2 alebo 3 na prepočet dávky:
- Tabuľka 2 je určená pre dospelých pacientov, u ktorých je nevyhnutná rotácia opioidov alebo ktorí sú menej klinicky stabilní (prevodový pomer perorálneho morfinu na transdermálny fentanyl je približne 150:1).
 - 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 prepočet dennej dávky doposiaľ užívaných opioidov na ekvianalgetickú 24-hodinovú dávku perorálneho morfinu
 (mg/deň predchádzajúceho opioidu x koeficient = ekvianalgetická 24-hodinová perorálna dávka morfinu)

predchádzajúci opioid	cesta podávania	násobiaci koeficient
morfín	perorálne	1 ^a
	parenterálne	3
buprenorfín	sublingválne	75
	parenterálne	100
kodeín	perorálne	0,15
	parenterálne	0,23 ^b
diamorfín	perorálne	0,5
	parenterálne	6 ^b
fentanyl	perorálne	-
	parenterálne	300
hydromorfón	perorálne	4
	parenterálne	20 ^b
ketobemidón	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 je stanovená na základe klinických skúseností pacientov s chronickou bolesťou.
- ^b Na základe štúdií s jednorazovou dávkou, kde sa intramuskulárna dávka každého uvedeného liečiva porovnávala s morfinom na stanovenie relatívnej účinnosti. Perorálne dávky sú dávky, ktoré sú odporúčané pri prechode z parenterálneho na perorálne podávanie.

Tabuľka 2: Odporúčané začiatkové dávky fentanylu 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 Sandoz d.d. (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 týchto rozmedziach použité ako základ pre prevod na fentanyl.

Tabuľka 3: Odporúčané začiatkové dávky fentanylu odvodené od dennej dávky perorálneho morfinu (pre pacientov na stabilnej a dobre tolerovanej liečbe opioidmi: prevodový pomer perorálneho morfinu na transdermálny fentanyl je približne 100:1)

24-hodinová perorálna dávka morfinu (mg/deň)	dávka Fentanylu Sandoz d.d. (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 Sandoz d.d. nie je možné vykonať 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 preto vysadzovať postupne od prvej aplikácie náplasti až po dosiahnutie analgetickej účinnosti Fentanylu Sandoz d.d..

Titrácia dávky a udržiavacia liečba

Náplast' Fentanylu Sandoz d.d. sa má meniť najneskôr každých 96 hodín (4 dni). Pre pohodlné používanie sa transdermálna náplast' môže meniť dvakrát týždenne v pravidelných intervaloch, napr. vždy v pondelok ráno a vo štvrtok večer, čo zodpovedá alternatívnemu intervalu aplikácie 84 hodín (3,5 dňa).

Dávka sa má titrovať individuálne, na základe denného užívania doplnkovej analgetickej liečby, až kým sa nedosiahne rovnováha medzi analgetickou účinnosťou a znášanlivosťou. Titrácia dávky má vo všeobecnosti prebiehať zvyšovaním o 12 µg/h alebo 25 µg/h, pričom treba vziať do úvahy doplnkové analgetické požiadavky pacienta (perorálny morfin 45/90 mg/deň ≈ Fentanyl Sandoz d.d. 12/25 µg/h) a jeho stav bolesti. Po zvýšení dávky môže trvať až 6 dní, kým pacient dosiahne rovnovážny stav na novej úrovni dávkovania. Preto majú pacienti po zvýšení dávky používať náplast' s vyššou dávkou počas dvoch 84-hodinových alebo 96-hodinových období predtým, ako dôjde k ďalšiemu zvýšeniu dávky.

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

Pri nedostatočnej kontrole bolesti sa má zvážiť možnosť hyperalgézie, tolerance a progresie základného ochorenia (pozri časť 4.4).

Ak je analgézia nedostatočná len pri prvej aplikácii, náplasti Fentanylu Sandoz d.d. je možné nahradiť po 48 hodinách náplast'ou s rovnakou dávkou, prípadne sa môže dávka po 84 alebo 96 hodinách zvýšiť.

Ak je potrebné náplast' vymeniť (napríklad ak sa odlepi) pred ďalšou plánovanou aplikáciou (t.j. pred uplynutím 84 alebo 96 hodín), náplast' s rovnakou silou sa má aplikovať na iné miesto na pokožke. Tento postup môže spôsobiť zvýšenú sérovú koncentráciu (pozri časť 5.2) a pacienta je potrebné dôsledne sledovať.

Trvanie a ciele liečby

Pred začatím liečby Fentanylom Sandoz d.d. sa má v súlade s usmerneniami pre manažment liečby bolesti dohodnúť s pacientom liečebná stratégia vrátane trvania liečby a cieľov liečby a plán na ukončenie liečby. Počas liečby má 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 hyperalgézie, tolerance a progresie základného ochorenia (pozri časť 4.4).

Prerušenie liečby Fentanylom Sandoz d.d.

Ak je nevyhnutné prerušiť liečbu Fentanylom Sandoz d.d., náhrada inými opioidmi má byť postupná od nízkych dávok s pomalým zvyšovaním. Dôvodom je postupné klesanie hladín fentanylu po odstránení náplasti Fentanylu Sandoz d.d.. 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 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 reakcie 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 prechode na inú látku alebo po úprave dávky objaviť príznaky z vysadenia opioidov.

Údaje v tabuľkách 1, 2 a 3 sa majú používať len na prevod z iných opioidov na Fentanyl Sandoz d.d. a nie z liečby Fentanylom Sandoz d.d. 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 má stanoviť individuálne podľa stavu pacienta (pozri časti 4.4 a 5.2).

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

Pediatrická populácia

Deti vo veku 16 rokov a staršie

Riadiť sa dávkovaním pre dospelých.

Deti vo veku 2 až 16 rokov

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

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

Perorálna 24-hodinová dávka morfinu (mg/deň)	Dávka fentanylu (µg/h)
30 – 44	12
45 – 134	25

¹ Prepočet na dávky fentanylu vyššie ako 25 µg/h je u pediatrických pacientov rovnaká ako u dospelých (pozri Tabuľku 2).

² Tieto rozsahy denných perorálnych dávok morfinu boli v klinických štúdiách použité ako základ pre prechod na fentanyl.

V dvoch pediatrických štúdiách sa požadovaná dávka fentanylu v transdermálnej náplasti vypočítala konzervatívne: perorálna denná dávka 30 až 44 mg morfinu 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 prevode z perorálne podávaného morfinu (alebo jeho ekvivalentu) na náplasti Fentanylu Sandoz d.d.. Schéma konverzie sa nemôže použiť pri prevode z Fentanylu Sandoz d.d. na iné opioidy z dôvodu rizika predávkovania.

Analgetický účinok prvej dávky náplaste Fentanylu Sandoz d.d. nebude v priebehu prvých 24 hodín optimálny. Z toho dôvodu má pacient po prechode na Fentanyl Sandoz d.d. užívať počas prvých 12 hodín aj predchádzajúcu pravidelnú dávku analgetík. Počas ďalších 12 hodín sa majú tieto analgetiká podávať podľa klinickej potreby.

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

Fentanyl Sandoz d.d. 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

Náplasti Fentanyl Sandoz d.d. sa majú meniť najneskôr každých 96 hodín (4 dni). Pre pohodlné používanie sa transdermálna náplast môže meniť dvakrát týždenne v pravidelných intervaloch, napr. vždy v pondelok ráno a vo štvrtok večer, čo zodpovedá alternatívnemu intervalu aplikácie 84 hodín (3,5 dňa). Dávka sa má titrovať individuálne, až kým sa nedosiahne rovnováha medzi analgetickou účinnosťou a znášanlivosťou. Dávka sa nesmie zvyšovať v intervaloch kratších ako 84 hodín (3,5 dňa). Ak je analgetický účinok Fentanylu Sandoz d.d. nedostatočný, majú sa podávať doplnkové dávky morfinu alebo iného krátko účinkujúceho opioidu. V závislosti od potreby ďalšej analgézie a stavu bolesti u dieťaťa sa lekár môže rozhodnúť zvýšiť dávku fentanylu. Dávka sa má upravovať v krokoch po 12 µg/h.

Spôsob podávania

Fentanyl Sandoz d.d. je určený na transdermálne použitie.

Fentanyl Sandoz d.d. sa má aplikovať na nepodráždenú a neožiarenú pokožku na rovný povrch na trupe alebo na hornej časti paží.

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

Ochlpenie na mieste aplikácie (uprednostňuje sa plocha bez ochlpenia) je potrebné pred aplikáciou ostrihať (nie oholiť). Ak je potrebné miesto aplikácie Fentanylu Sandoz d.d. 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. Náplasti sa majú pred použitím skontrolovať. Nastrihnuté, rozdelené alebo akýmkoľvek spôsobom poškodené náplasti sa nemajú použiť.

Kúpanie, sprchovanie ani plávanie by nemalo ovplyvniť transdermálnu náplast.

Fentanyl Sandoz d.d. sa má aplikovať okamžite po vybratí z uzavretého obalu. Ak chcete náplast vybrať z ochranného vrečka, nájdite nastrihnutý okraj. Úplne odtrhnite nastrihnutý okraj vrečka. Potom otvorte vrečko po oboch stranách, vrečko pritom otvárajte ako knihu. Ochranný podklad náplasti je rozstrihnutý. Odlepte prvú polovicu ochranného podkladu z náplasti (tú väčšiu). Nedotýkajte sa lepidla povrchu náplasti. Pritlačte lepidlo na kožu. Odstráňte druhú časť ochranného podkladu z náplasti. Prilepte celú náplast na kožu jemným pritlačením dlaňou na približne 30 sekúnd. Uistite sa, že okraje náplasti sú dobre prilepené. Potom si umyte ruky čistou vodou.

Fentanyl Sandoz d.d. môže byť nalepený nepretržite 84 hodín (3,5 dňa) alebo 96 hodín (4 dni). 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 pri krátkodobom používaní nie je možná titrácia dávky a pretože môže dôjsť k závažnej a život ohrozujúcej hypoventilácii.

Závažný útlm dýchania.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

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

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

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

72-hodinový interval aplikácie nie je použiteľný pre Fentanyl Sandoz d.d.. U pacientov, ktorí prechádzajú z iných fentanylových náplastí sa odporúča zachovať interval aplikácie 84 alebo 96 hodín (3,5 alebo 4 dni) pre Fentanyl Sandoz d.d., aby sa predišlo akýmkoľvek možným chybám pri medikácii.

Pacienti, ktorí ešte neužívali opioidy a ktorí netolerujú opioidy

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

Útlm dýchania

Náplasti Fentanylu Sandoz d.d. môžu 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 Sandoz d.d.. Výskyt útlu dýchania narastá so zvyšovaním dávky fentanylovej transdermálnej náplasti (pozri časť 4.9).

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

Riziko vyplývajúce zo súbežného používania s liekmi tlmiacimi centrálny nervový systém (CNS), vrátane sedatív ako sú benzodiazepíny alebo podobné lieky, alkohol a omamné látky s tlmivým účinkom na CNS

Súbežné používanie fentanylových transdermálnych náplastí so sedatívami ako sú benzodiazepíny alebo podobné lieky, alkohol alebo omamné látky s tlmivým účinkom na CNS, môže viesť k sedácii, respiračnej depresii, kóme a smrti. Vzhľadom na tieto riziká má byť súbežné predpisovanie so sedatívami vyhradené pre pacientov, u ktorých neexistujú alternatívne možnosti liečby. Ak sa rozhodne o súbežnom predpise fentanylových transdermálnych náplastí a liekov tlmiacich CNS, majú sa použiť najnižšie účinné dávky a liečba má trvať čo najkratšie.

Pacientov je potrebné starostlivo sledovať z hľadiska prejavov a príznakov respiračnej depresie a sedácie. V tejto súvislosti sa dôrazne odporúča informovať pacientov a ich opatrovateľov, aby si boli vedomí týchto príznakov (pozri časť 4.5).

Chronické ochorenie pľúc

U pacientov s chronickým obštrukčným alebo iným ochorením pľúc môže fentanyl v transdermálnych náplastiach vyvolať závažnejšie nežiaduce reakcie. U týchto pacientov môžu opioidy spomaliť dýchanie a zvýšiť odpor 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 dlhodobej liečbe opioidmi sa nemusí 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, má sa na odstránenie abstinenčných príznakov použiť postupné znižovanie dávky.

Používanie fentanylových náplastí neprerušujte náhle u pacienta fyzicky závislého na opioidoch. Po náhlom prerušení terapie alebo znížení dávky sa môže objaviť abstinenčný syndróm.

Boli hlásené prípady, keď rýchle zníženie dávky fentanylových náplastí u pacienta fyzicky závislého na opioidoch môže viesť k závažným abstinenčným príznakom a nekontrolovanej bolesti (pozri časti 4.2 a 4.8). Keď už pacient 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 Sandoz d.d. môže viesť k OUD. Vyššia dávka a dlhšie trvanie liečby opioidmi môže zvýšiť riziko vzniku OUD. Zneužitie alebo úmyselné nesprávne použitie Fentanylu Sandoz d.d. môže mať za následok predávkovanie a/alebo smrť. Riziko vzniku OUD je zvýšené u pacientov s osobnou alebo rodinnou anamnézou (rodičia alebo súrodenci) užívania návykových látok (vrátane alkoholizmu), u súčasných fajčiarov alebo u pacientov s osobnou anamnézou iných porúch duševného zdravia (napr. závažná depresia, úzkosť a poruchy osobnosti).

Pred začatím liečby Fentanylom Sandoz d.d. 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 objavia, pacientov treba poučiť, aby sa obrátili na svojho lekára.

Pacientov, liečených opioidnými liekmi, je potrebné sledovať pre prejavy OUD ako je správanie pri zadovážovaní lieku (napr. príliš časté žiadosti o predpis lieku), obzvlášť u pacientov so zvýšeným rizikom. To zahŕňa prehľad o súbežne podávaných opioidoch a psychoaktívnych liekoch (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 Sandoz d.d. sa má používať s opatrnosťou u pacientov, ktorí môžu byť citliví najmä na intrakraniálne účinky retencie CO₂, najmä pacienti s príznakmi zvýšeného intrakraniálneho tlaku, poruchami vedomia alebo kómou. Fentanyl Sandoz d.d. sa má používať so zvýšenou opatrnosťou u pacientov s nádormi mozgu.

Choroby srdca

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

Hypotenzia

Opioidy môžu vyvolať hypotenziu, najmä u pacientov s akútnou hypovolémiou. Podstatné je, aby sa symptomatická hypotenzia a/alebo hypovolémia upravila 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. Pacientov s poruchou funkcie pečene, ktorí používajú Fentanyl Sandoz d.d., treba starostlivo sledovať kvôli prejavom toxicity spôsobenej fentanylom a v prípade potreby sa má znížiť dávka Fentanylu Sandoz d.d. (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

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

Aplikácia pri horúčke/externom teple

Pri zvýšenej teplote pokožky sa môže koncentrácia fentanylu zvyšovať (pozri časť 5.2). Pacientov s horúčkou je preto potrebné sledovať kvôli možnému výskytu nežiaducich účinkov opioidov, a ak je to nevyhnutné, dávka Fentanylu Sandoz d.d. 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 vystaveniu miesta aplikácie Fentanylu Sandoz d.d. priamemu vplyvu vonkajších tepelných zdrojov ako sú vyhrievacie podložky, elektrické prikrývky, vyhrievané vodné posteľe, solárne alebo infračervené lampy, slnenie, termofory, dlhotrvajúce horúce kúpele, sauny a horúce kúpele vo vírivke.

Sérotonínový syndróm

Opatrnosť sa odporúča, ak sa Fentanyl Sandoz d.d. 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 noradrenalinu (SNRI), a s liekmi, 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. nepokoj, halucinácie, kóma), autonómnu nestabilitu (napr. tachykardia, labilný krvný tlak, hypertermia), neuromuskulárne poruchy (napr. hyperreflexia, poruchy koordinácie, stuhnutosť) a/alebo gastrointestinálne príznaky (napr. nevoľnosť, vracanie, hnačka).

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

Interakcie s inými liekmi

Inhibítory CYP3A4

Súbežné používanie fentanylových náplastí s inhibítormi cytochrómu P450 3A4 (CYP3A4) môže viesť k zvýšeniu plazmatických koncentrácií fentanylu, čo by mohlo zvýšiť alebo predĺžiť terapeutické aj nežiaduce účinky a môže spôsobiť závažný útlm dýchania. Neodporúča sa preto súbežné používanie Fentanylu Sandoz d.d. 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 Sandoz d.d.. Trvanie inhibície sa však môže líšiť.

a pri niektorých inhibítoroch CYP3A4 s dlhým polčasom eliminácie, ako je amiodarón, alebo pri inhibítoroch s časovou závislosťou, ako je erytromycín, idelalisib, nikardipín a ritonavir, môže byť potrebné toto obdobie predĺžiť. Pred prvou aplikáciou náplasti Fentanyl Sandoz d.d. je preto potrebné oboznámiť sa s informáciami o inhibítore CYP3A4 z hľadiska polčasu účinnej látky a trvania inhibičného účinku. Pacient, ktorý sa lieči Fentanylom Sandoz d.d. má pred začatím liečby inhibítorom CYP3A4 počkať aspoň 1 týždeň po odstránení poslednej náplasti. Ak sa súbežnému používaniu Fentanylu Sandoz d.d. a inhibítora CYP3A4 nie je možné vyhnúť, je nutné dôkladné sledovanie z hľadiska výskytu prejavov a príznakov zvýšeného alebo predĺženého terapeutického účinku a nežiaducich účinkov fentanylu (hlavne útlm dýchania) a dávka Fentanylu Sandoz d.d. sa musí znížiť prípadne používanie prerušiť, ak je to potrebné (pozri časť 4.5).

Náhodná expozícia v dôsledku prenosu náplasti

Náhodný prenos fentanylovej náplasti na pokožku osoby, ktorá ju nepoužíva (najmä dieťaťa) pri zdieľaní spoločného lôžka alebo pri blízkom kontakte s osobou, ktorá náplast používa, môže viesť u osoby, ktorá náplast nepoužíva, k predávkovaniu opioidmi. Pacienti majú byť upozornení, že pokiaľ dôjde k náhodnému prenosu náplasti, musí sa prenesená náplast okamžite odstrániť z pokožky osoby, ktorá náplast nepoužíva (pozri časť 4.9).

Použitie u starších pacientov

Údaje zo štúdií s intravenóznym používaním fentanylu naznačujú, že starší pacienti môžu mať znížený klírens, predĺžený polčas a môžu citlivejšie reagovať na liečivo ako mladší pacienti. Ak používajú Fentanyl Sandoz d.d. starší pacienti, majú sa pozorne sledovať pre prejavy toxicity spôsobenej fentanylom a v prípade potreby im znížiť dávku (pozri časť 5.2).

Gastrointestinálny trakt

Opioidy zvyšujú tonus hladkého svalstva gastrointestinálneho traktu a znižujú jeho propulzívne kontrakcie. Následné predĺženie doby prechodu gastrointestinálnym traktom môže byť zodpovedné za konstipálny účinok fentanylu. Pacienti majú byť poučení o opatreniach na prevenciu zápchy a má sa zvážiť profylaktické užívanie laxatív. Zvláštna opatrnosť je potrebná u pacientov s chronickou zápchou. Ak je prítomný paralytický ileus alebo je na neho podozrenie, liečba Fentanylom Sandoz d.d. sa má ukončiť.

Pacienti s myasténiou gravis

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

Súbežné užívanie so zmiešanými agonistami/antagonistami opioidov

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

Pediatrická populácia

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

Použitie fentanylových transdermálnych náplastí sa u detí mladších ako 2 roky neštudovalo. Fentanyl Sandoz d.d. sa má podávať len deťom vo veku 2 roky a starším, ktoré tolerujú opioidy (pozri časť 4.2).

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

Opioidmi vyvolaná hyperalgiezia

Opioidmi vyvolaná hyperalgiezia (*opioid induced hyperalgesia*, OIH) je paradoxná odpoveď na opioid, pri ktorej dochádza k zvýšenému vnímaniu bolesti napriek stabilnej alebo zvýšenej expozícii na opioid. Líši sa od tolerancie, pri ktorej sú na dosiahnutie rovnakého analgetického účinku alebo liečbu opakujúcej sa bolesti potrebné vyššie dávky opioidov. OIH sa môže prejaviť ako zvýšená intenzita bolesti, všeobecnejšia 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.

Účinky na endokrinný systém

Opioidy, ako je fentanyl, môžu ovplyvniť os hypotalamus-hypofýza-nadoblička alebo –gonády, najmä po dlhodobom užívaní. Medzi zmenami, ktoré môžu byť pozorované, patrí zvýšenie sérového prolaktínu a pokles plazmatického kortizolu a testosterónu. Klinické prejavy a príznaky môžu byť v dôsledku týchto hormonálnych zmien. Ak je podozrenie na endokrinný účinok, ako je hyperprolaktinémia alebo nadobličková insuficiencia, odporúča sa vhodné laboratórne vyšetrenie a zváženie ukončenia liečby Fentanylom Sandoz d.d..

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakodynamické interakcie

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

Súbežné používanie fentanylových transdermálnych náplastí 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), myorelaxancií a gabapentínoidov (gabapentín a pregabalín) môže viesť k respiračnej depresii, hypotenzii, hlbokkej sedácii, kóme alebo smrti. Súbežné predpisovanie liekov s tlmivým účinkom na CNS s fentanylovými transdermálnymi náplastami má byť vyhradené pre pacientov, u ktorých nie sú k dispozícii alternatívne možnosti liečby. Súbežné užívanie akýchkoľvek z týchto liekov s fentanylovými transdermálnymi náplastami si vyžaduje zvláštnu starostlivosť a sledovanie pacienta. Dávka a trvanie súbežnej liečby majú byť obmedzené (pozri časť 4.4).

Inhibítory monoaminoxidázy (IMAO)

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

Lieky so sérotonerným účinkom

Súbežné podávanie fentanylu a sérotonerných liekov, ako sú selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI) alebo inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (SNRI) alebo inhibítory monoaminoxidázy (IMAO), môže zvýšiť riziko sérotonínového syndrómu, čo je potenciálne život ohrozujúci stav. Súbežne používanie vyžaduje opatrnosť. Pacienta je potrebné starostlivo sledovať, najmä na začiatku liečby a po úprave dávkovania (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 časť 4.4).

Farmakokinetické interakcie

Inhibítory cytochrómu P450 3A4 (CYP3A4)

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

Súbežné používanie Fentanylu Sandoz d.d. s inhibítormi cytochrómu P450 3A4 (CYP3A4) môže viesť k zvýšeniu plazmatických koncentrácií fentanylu, čo môže zvýšiť alebo predĺžiť terapeutické a zároveň aj nežiaduce účinky a môže spôsobiť závažný útlm dýchania. Rozsah interakcie so silnými

inhibítormi CYP3A4 môže byť vyšší než v prípade slabých alebo stredne silných inhibítorov CYP3A4.

Po súbežnom podávaní inhibítorov CYP3A4 s transdermálnymi náplastami fentanylu sa hlásili prípady závažného útlmu dýchania, vrátane smrteľného prípadu po súbežnom podaní so stredne silným inhibítorom CYP3A4. Súbežné používanie inhibítorov CYP3A4 a Fentanylu Sandoz d.d. sa neodporúča, pokiaľ pacient nie je dôsledne sledovaný (pozri časť 4.4). Príklady liečiv, ktoré môžu zvyšovať koncentráciu fentanylu: amiodarón, cimetidín, klaritromycín, diltiazem, erytromycín, flukonazol, itraconazol, ketokonazol, nefazodón, ritonavir, verapamil a vorikonazol (tento zoznam nie je úplný). Po súbežnom podávaní slabých, stredne silných alebo silných inhibítorov CYP3A4 s krátkodobým podávaním intravenózneho fentanylu bolo zníženie klírens fentanylu štandardne $\leq 25\%$, avšak pri ritonavire (silný inhibítor CYP3A4) sa klírens fentanylu znížil v priemere o 67 %. Rozsah interakcie inhibítorov CYP3A4 s dlhodobým transdermálnym podávaním fentanylu nie je známy, avšak môže byť väčší než pri krátkodobom intravenóznom podávaní.

Induktory cytochrómu P450 3A4 (CYP3A4)

Súbežné používanie transdermálneho fentanylu s induktormi CYP3A4 môže spôsobiť zníženie plazmatickej koncentrácie fentanylu a požadovaného terapeutického účinku. Pri súbežnom užívaní induktorov CYP3A4 a Fentanylu Sandoz d.d. sa odporúča zvýšiť pozornosť. Môže byť potrebné zvýšiť dávku Fentanylu Sandoz d.d., alebo môže byť potrebná zmena na inú látku s analgetickým účinkom. Zníženie dávky fentanylu a dôsledné sledovanie sa vyžaduje v prípade, že sa očakáva ukončenie súbežnej liečby s induktorom CYP3A4. Účinky induktora sa znižujú postupne a môžu spôsobiť zvýšenie plazmatickej koncentrácie fentanylu, čo môže spôsobiť zvýšenie alebo predĺženie terapeutických a nežiaducich účinkov a môže spôsobiť závažný útlm dýchania. Dôsledné sledovanie musí pokračovať až do dosiahnutia stabilného účinku lieku. Príklady účinných látok, ktoré môžu znížiť plazmatické koncentrácie fentanylu: karbamazepín, fenobarbital, fenytoín a rifampicín (zoznam nie je úplný).

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie je k dispozícii dostatočné množstvo údajov o použití Fentanylu Sandoz d.d. 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 u ľudí počas gravidity cez placentu. U novorodencov žien, ktoré dlhodobo používali Fentanyl Sandoz d.d. počas gravidity, boli hlásené neonatálne abstinenčné príznaky. Fentanyl Sandoz d.d. sa nesmie používať počas gravidity, pokiaľ to nie je jednoznačne nevyhnutné.

Fentanyl Sandoz d.d. sa nemá používať počas pôrodu, pretože sa nesmie používať na liečbu akútnej ani pooperačnej bolesti (pozri časť 4.3). Navyše, keďže fentanyl prechádza placentou, môže použitie Fentanylu Sandoz d.d. počas pôrodu spôsobiť útlm dýchania u novorodenca.

Dojčenie

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

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Bezpečnosť fentanylu bola hodnotená u 1 565 dospelých a 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 jednu 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 bolesti 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.

Uvedené 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 (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				
	veľmi časté	časté	menej časté	zriedkavé	neznáme
Poruchy imunitného systému		hypersenzitivita			anafylaktický šok, anafylaktická reakcia, anafylaktoidná reakcia
Poruchy endokrinného systému					nedostatok androgénov
Poruchy metabolizmu a výživy		anorexia			
Psychické poruchy		insomnia, depresia, úzkosť, stav zmätenosti, halucinácie	agitácia, dezorientácia, euforická nálada		delírium, závislosť
Poruchy nervového systému	ospalosť, závrat, bolesť hlavy	tras, parestézia	hypoestézia, kŕče (vrátane klonických kŕčov a kŕčov typu <i>grand mal</i>), amnézia, znížená úroveň vedomia, strata vedomia		

Trieda orgánových systémov	Kategória frekvencie				
	veľmi časté	časté	menej časté	zriedkavé	neznáme
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	útlm dýchania, respiračná tieseň	apnoe, hypoventilácia	bradypnoe
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nauzea, vracanie, zápcha	hnačka, sucho v ústach, bolesť brucha, bolesť v hornej časti brucha, dyspepsia	ileus, dysfágia	subileus	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		hyperhidróza, pruritus, vyrážka, erytém	ekzém, alergická dermatitída, poruchy 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			erektilná dysfunkcia, sexuálna dysfunkcia		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		únava, periférny edém, asténia, malátnosť, pocit chladu	reakcia v mieste aplikácie, ochorenie podobné chrípke, pocit zmeny telesnej teploty, precitlivosť v mieste aplikácie, abstinečný	dermatitída v mieste aplikácie, ekzém v mieste aplikácie	tolerancia lieku

Trieda orgánových systémov	Kategória frekvencie				
	veľmi časté	časté	menej časté	zriedkavé	neznáme
			syndróm, pyrexia*		

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

Pediatrická populácia

Bezpečnosť fentanylu sa hodnotila u 289 pediatrických pacientov (< 18 rokov), ktorí sa zúčastnili 3 klinických štúdií zameraných na liečbu chronickej alebo kontinuálnej bolesti malígneho alebo nemalígneho pôvodu. Títo pacienti dostali minimálne jednu dávku fentanylu a poskytli údaje na analýzu bezpečnosti (pozri časť 5.1).

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

Na základe súhrnných bezpečnostných údajov z týchto 3 klinických štúdií u pediatrickej populácie, boli najčastejšie hlásené (t.j. incidencia $\geq 10\%$) nežiaduce reakcie: vracanie (33,9 %), nauzea (23,5 %), bolesti 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 Fentanylu Sandoz d.d. 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

Abstinenčné príznaky pri opioidoch (ako sú nauzea, vracanie, hnačka, úzkosť a tras) sa môžu u niektorých pacientov vyskytnúť po prevode z predchádzajúcej liečby opioidnými analgetikami na fentanyl, alebo pri náhlom vysadení liečby (pozri časti 4.2 a 4.4).

Abstinenčné príznaky u novorodencov

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

Serotonínový syndróm

Ak sa fentanyl podával súbežne s liekmi so silným sérotonerným účinkom, uvádzali sa 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

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

Liečba

Zvládnutie útľmu dýchania vyžaduje okamžité protiopatrenia, ktoré zahŕňajú odstránenie fentanylovej náplasti a fyzickú alebo verbálnu stimuláciu pacienta. Potom môže nasledovať podávanie špecifického antagonistu opioidov ako je naloxón. Útlm dýchania po predávkovaní môže presiahnuť trvanie účinku opioidného antagonistu. Interval medzi i.v. dávkami antagonistu sa má zvoliť starostlivo, pretože existuje možnosť opätovnej narkotizácie po odstránení náplasti; môže byť potrebné opakované podanie alebo kontinuálna infúzia naloxónu. Zvrátenie narkotického účinku môže mať za následok akútny nástup bolesti a uvoľnenie katecholamínov.

Ak to klinická situácia vyžaduje, má sa zabezpečiť a udržať priechodnosť dýchacích ciest pacienta, prípadne pomocou orofaryngeálnej alebo endotracheálnej trubice, a podľa potreby sa má podávať kyslík a zabezpečiť podpora alebo regulácia dýchania. Má sa udržiavať adekvátna teplota tela a príjem tekutín.

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

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

Pediatrická populácia

Bezpečnosť fentanylových náplastí sa hodnotila v troch otvorených štúdiách u 289 pediatrických pacientov s chronickou bolesťou vo veku od 2 do 17 rokov (vrátane). 80 detí bolo vo veku od 2 do 6 rokov (vrátane). Z 289 účastníkov zaradených do týchto troch štúdií bola u 110 liečba fentanylovými náplastami začatá s dávkou 12,5 $\mu\text{g/h}$. Z týchto 110 účastníkov, 23 (20,9 %) už predtým dostávalo < 30 mg ekvivalentu perorálneho morfinu za deň, 66 (60,0 %) dostávalo 30 až 44 mg ekvivalentu perorálneho morfinu za deň a 12 (10,9 %) dostávalo aspoň 45 mg ekvivalentnú perorálneho morfinu za deň (údaje nie sú k dispozícii pre 9 (8,2 %) účastníkov). Začiatkové dávky 25 $\mu\text{g/h}$ a vyššie sa použili u ostatných 179 účastníkov, z ktorých 174 (97,2 %) už predtým užívalo denné dávky opioidov v množstve najmenej 45 mg ekvivalentu perorálneho morfinu za deň. U ostatných 5 účastníkov so začiatkovou dávkou aspoň 25 $\mu\text{g/h}$, 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

Fentanyl Sandoz d.d. kontinuálne uvoľňuje fentanyl do systému počas 84 hodín alebo 96 hodín (3,5 alebo 4 dni). Po aplikácii transdermálnej náplasti pokožka pod náplastou absorbuje fentanyl a v horných vrstvách pokožky sa koncentruje depotná zásoba fentanylu. Fentanyl sa odtiaľ uvoľňuje do systémovej cirkulácie. Vďaka polymérnemu matrixu a difúzii fentanylu kožnými vrstvami zostáva rýchlosť uvoľňovania fentanylu relatívne konštantná. V systéme vzniká koncentračný gradient a nižšia koncentrácia v pokožke zabezpečuje uvoľňovanie liečiva. Priemerná biologická dostupnosť fentanylu po aplikácii transdermálnej náplasti je 92 %.

Po prvej aplikácii Fentanylu Sandoz d.d. sa sérové koncentrácie fentanylu zvyšujú postupne, rovnovážny stav sa zvyčajne dosiahne za 12 – 24 hodín a zostáva relatívne konštantný počas 84 hodín

alebo 96 hodín. Na konci druhej 84-hodinovej alebo 96-hodinovej aplikácie sa dosiahne rovnovážna sérová koncentrácia a udrží sa počas nasledujúcich aplikácií náplasti tej istej veľkosti.

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

Na základe farmakokinetického modelu sa zistilo, že sérová koncentrácia fentanylu sa môže zvýšiť o 25 %, ak sa nová náplasť aplikuje po 24 hodinách namiesto intervalu aplikácie 96 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 s aplikačným intervalom 72 hodín (3 dní), 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 akumuluje v kostrovom svalstve a tuku a pomaly sa uvoľňuje do krvi.

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

Biotransformácia

Fentanyl je liečivo s vysokým klírensom a rýchlo a v rozsiahlej miere sa metabolizuje predovšetkým prostredníctvom CYP3A4 v pečeni. Hlavný metabolit, norfentanyl, a ostatné metabolity sú neaktívne. Zdá sa, že pokožka nemetabolizuje transdermálne podávaný fentanyl. Zistilo sa to na základe analýzy ľudských keratinocytov a v klinických štúdiách, kde sa zistilo, že 92 % podanej dávky sa nachádza v systémovej cirkulácii v podobe nezmeneného fentanylu.

Eliminácia

Po 96-hodinovej aplikácii náplasti sa priemerný polčas fentanylu pohybuje od 20 do 27 hodín. V dôsledku kontinuálnej absorpcie fentanylu z kožných zásob po odstránení náplasti je polčas fentanylu po transdermálnom podaní 2 – 3 krát dlhší než pri intravenóznom podaní.

Po intravenóznom podaní sa priemerné hodnoty 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 náplasti Fentanylu Sandoz d.d.. Farmakokinetika transdermálne podávaného fentanylu sa pri opakovanej aplikácii nemení.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Farmakokinetika fentanylu má vyššiu interindividuálnu variabilitu z hľadiska vzťahu medzi koncentráciou fentanylu, liečebnými a nežiaducimi účinkami a z hľadiska tolerancie opioidov. Minimálna účinná koncentrácia fentanylu závisí od intenzity bolesti a od predchádzajúcej liečby opioidmi. Minimálna účinná koncentrácia a aj toxická koncentrácia sa so zvyšujúcou sa toleranciou tiež zvyšujú. Preto nie je možné stanoviť optimálny terapeutický interval koncentrácie fentanylu.

Úprava individuálneho dávkovania fentanylu sa musí urobiť na základe odpovede a úrovne tolerancie pacienta. Po aplikácii prvej náplasti a po zvýšení dávky je potrebné brať do úvahy oneskorenie 12 až 24 hodín.

Osobitné skupiny pacientov

Starší ľudia

Údaje z intravenózných štúdií s fentanylom naznačujú, že starší pacienti môžu mať znížený klírens, predĺžený biologický polčas a môžu byť citlivejší na liečivo ako mladší pacienti. V štúdií s fentanylom sa farmakokinetika fentanylu u zdravých starších osôb výrazne nelíšila od zdravých mladých osôb, aj keď maximálne sérové koncentrácie mali tendenciu byť nižšie a priemerný biologický polčas bol predĺžený na približne 34 hodín. Starší pacienti sa majú starostlivo sledovať kvôli prejavom 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 zrejmé obmedzený, pretože vylučovanie nezmeneného fentanylu do moču je menej ako 10 % a nie sú známe aktívne metabolity vylučované obličkami. Avšak, vzhľadom na to, že vplyv poruchy funkcie obličiek na farmakokinetiku nebol skúmaný, odporúča sa postupovať opatrne (pozri časti 4.2 a 4.4).

Porucha funkcie pečene

Pacientov s poruchou pečene treba starostlivo sledovať z hľadiska prejavov toxicity fentanylu a v prípade potreby im znížiť dávku Fentanylu Sandoz d.d. (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, pričom klírens fentanylu môže byť v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou pečene znížený. Simulácie naznačujú, že rovnovážny stav AUC pri pacientoch s poruchami funkcie pečene stupňa B podľa Childa-Pugha (Child-Pugh skóre = 8) by bol približne 1,36-násobne vyšší v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou pečene (stupeň A, Child-Pugh skóre = 5,5). U pacientov s poruchou funkcie pečene stupňa C (Child-Pugh skóre = 12,5) výsledky naznačujú, že s každým podaním sa koncentrácia fentanylu zvyšuje, čo znamená, že pacienti budú mať približne 3,72-násobne vyššiu hodnotu AUC v rovnovážnom stave.

Pediatrická populácia

Koncentrácie fentanylu sa merali 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 základe telesnej hmotnosti sa hodnota klírensu (l/h/kg) javí vyššia približne o 80 % 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 získané na základe obvyklých 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 zvýšenú mortalitu embryí.

Účinky na embryo 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 prenatalný a postnatalný 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 mutagénne účinky 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: akrylový polymér (skladajúci sa z 2-etylhexylakrylátu, vinylacetátu, 2-hydroxyetylakrylátu)

Odnímateľná fólia: polyetylénová tereftalátová fólia

Krycia vrstva s atramentovým farebným okrajom: polyuretánová fólia a akrylové adhezívum

Na krycej fólii: tlačiarenský atrament

6.2 Inkompatibility

Na oblasť kože, kde je aplikovaná transdermálna náplasť Fentanylu Sandoz d.d., sa nemajú aplikovať žiadne krémy, oleje, telové mlieka ani prášky, aby sa predišlo ovplyvneniu adhezívnych vlastností Fentanylu Sandoz d.d..

6.3 Čas použiteľnosti

Fentanyl Sandoz d.d. 12 mikrogramov/h transdermálna náplasť: 9 mesiacov

Fentanyl Sandoz d.d. 25, 50, 75, 100 mikrogramov/h transdermálna náplasť: 2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v pôvodnom vrecku na ochranu pred svetlom.

Fentanyl Sandoz d.d. 12 mikrogramov/h transdermálna náplasť: Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25°C.

Fentanyl Sandoz d.d. 25, 50, 75, 100 mikrogramov/h transdermálna náplasť: Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Transdermálne náplasti sú balené jednotlivo v zatavených vreckách. Zatavené vrecká sú balené do škatúľ.

Každá transdermálna náplasť je jednotlivo zabalená vo vrecku s detskou poistkou vyrobenom z PET/Al/PE.

Fentanyl Sandoz d.d. je balený v škatuliach obsahujúcich 4, 5, 8, 10, 16 a 20 transdermálnych náplastí.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1000 Ljubljana
Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Fentanyl Sandoz d.d. 12 mikrogramov/h: 65/0064/25-S
Fentanyl Sandoz d.d. 25 mikrogramov/h: 65/0065/25-S
Fentanyl Sandoz d.d. 50 mikrogramov/h: 65/0066/25-S
Fentanyl Sandoz d.d. 75 mikrogramov/h: 65/0067/25-S
Fentanyl Sandoz d.d. 100 mikrogramov/h: 65/0068/25-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 26. marca 2025

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

11/2025