

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Breakyl 200 mikrogramov
Breakyl 400 mikrogramov
Breakyl 600 mikrogramov
Breakyl 800 mikrogramov
Breakyl 1200 mikrogramov
bukálny film

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Breakyl 200 mikrogramov bukálny film
Jeden bukálny film obsahuje: 200 mikrogramov fentanylu (ako fentanýlium-dihydrogen-citrát).

Breakyl 400 mikrogramov bukálny film
Jeden bukálny film obsahuje: 400 mikrogramov fentanylu (ako fentanýlium-dihydrogen-citrát).

Breakyl 600 mikrogramov bukálny film
Jeden bukálny film obsahuje: 600 mikrogramov fentanylu (ako fentanýlium-dihydrogen-citrát).

Breakyl 800 mikrogramov bukálny film
Jeden bukálny film obsahuje: 800 mikrogramov fentanylu (ako fentanýlium-dihydrogen-citrát).

Breakyl 1200 mikrogramov bukálny film
Jeden bukálny film obsahuje: 1200 mikrogramov fentanylu (ako fentanýlium-dihydrogen-citrát).

Pomocné látky so známym účinkom:

Breakyl, sila (v mikrogramoch)	200	400	600	800	1200
Pomocná látka					
propylénglykol (E 1520) mg	0,17	0,35	0,52	0,70	1,04
benzoát sodný (E 211) mg	0,11	0,23	0,34	0,46	0,69
metyl-parahydroxybenzoát (E 218) mg	0,12	0,24	0,36	0,48	0,71
propyl-parahydroxybenzoát (E 216) mg	0,03	0,06	0,09	0,12	0,18

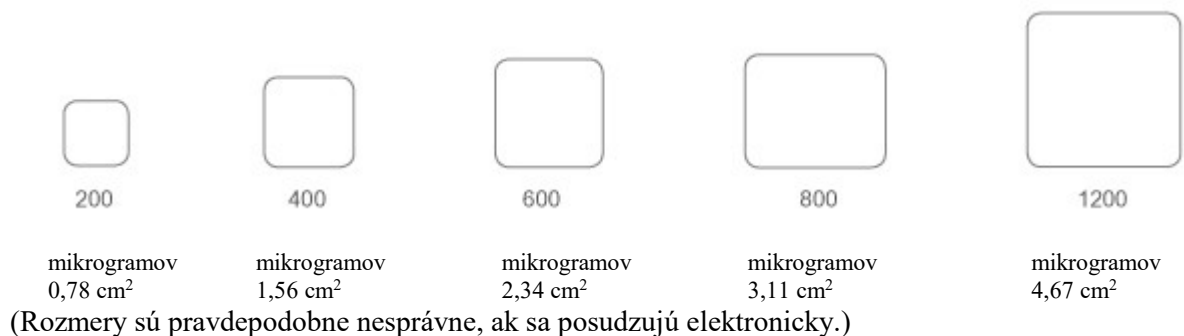
Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Bukálny film

Breakyl je rozpustný obdĺžnikový, plochý, ohybný bukálny film s ružovou stranou a bielou stranou navrhnutý tak, aby dodával fentanyl priamo do krvného riečiska. Ružová strana obsahuje liečivo fentanyl. Biela strana minimalizuje uvoľňovanie fentanylu do slín, aby sa zamedzilo prehltaniu liečiva.

Nasledovné šablóny ukazujú veľkosti dostupných síl Breakylu:



Každý bukalný film je individuálne uzatvorený vo vrecku zabezpečenom pred deťmi.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Breakyl je indikovaný na liečbu prelomovej bolesti (breakthrough pain, BTP) u dospelých s nádorom, ktorí užívajú opioidy ako udržiavaciu liečbu chronickej nádorovej bolesti.

Prelomová bolesť je prechodné zhoršenie bolesti, ktoré sa objavuje popri inak zvládnutej pretrvávajúcej bolesti.

Pacienti, ktorí užívajú opioidy ako udržiavaciu liečbu, sú tí, ktorí užívajú najmenej 60 mg perorálneho morfinu denne, najmenej 25 mikrogramov transdermálneho fentanylu za hodinu, najmenej 30 mg oxykodónu denne, najmenej 8 mg perorálneho hydromorfónu denne alebo ekvivalenčnú dávku iného opioidu počas jedného týždňa alebo dlhšie.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má iniciovať a mať pod dohľadom lekár, ktorý má skúsenosti s manažmentom liečby opiodmi u onkologických pacientov. Na minimalizáciu rizík nežiaducich účinkov súvisiacich s opiodmi a na identifikáciu "úspešnej" dávky je úplne nevyhnutné, aby boli pacienti dôkladne monitorovaní zdravotníckymi pracovníkmi počas procesu titrácie.

Pretože úspešnú dávku Breakylu na liečbu prelomovej nádorovej bolesti nemožno predikovať z dennej udržiavacej dávky opiodov alebo inej liečby prelomovej nádorovej bolesti, musí sa stanoviť titrácia dávky.

Titrácia dávky

Pred tým ako pacienti začnú titráciu Breakylu, sa predpokladá, že ich pôvodná pretrvávajúca bolesť je zvládnutá prostredníctvom udržiavacej terapie opiodmi. V prípade, že majú pacienti viac než štyri epizódy prelomovej bolesti denne, pred začiatkom titrácie Breakylu sa má zväžiť zvýšenie udržiavacej dávky opioidu.

Titrácia u pacientov, ktorí prechádzajú z iných liekov obsahujúcich fentanyl

Z dôvodu odlišných absorpčných profilov sa prechod nesmie vykonať v pomere 1:1. Ak sa prechádza z iného perorálneho lieku obsahujúceho fentanýlium-dihydrogen-citrát, požaduje sa nezávislá titrácia dávky Breakylu, pretože biologická dostupnosť jednotlivých liekov sa významne odlišuje (pozri graf v časti 5.2).

Začiatková dávka:

Začiatková dávka Breakylu má byť 200 mikrogramov, ak je potrebná titrácia na vyššiu dávku, použije sa rozsah dostupných dávkovacích síl (200, 400, 600, 800, 1200 mikrogramov). Titrácia sa má

starostlivo monitorovať, pokým sa nedosiahne dávka, ktorá poskytne dostatočnú analgéziu s akceptovateľnými nežiaducimi účinkami po jednorazovej dávke pri epizóde prelomovej bolesti. Toto je definované ako úspešná dávka. Dávky Breakylu sa musia podať s odstupom minimálne 4 hodín.

S Breakylom 200 mikrogramov možno dosiahnuť vyššie dávky použitím kombinácie Breakylov 200 mikrogramov, bukalný film, súčasne:

- 1 bukalný film Breakylu 200 zodpovedá dávke 200 mikrogramov
- 2 bukalné filmy Breakylu 200 zodpovedajú dávke 400 mikrogramov
- 3 bukalné filmy Breakylu 200 zodpovedajú dávke 600 mikrogramov
- 4 bukalné filmy Breakylu 200 zodpovedajú dávke 800 mikrogramov

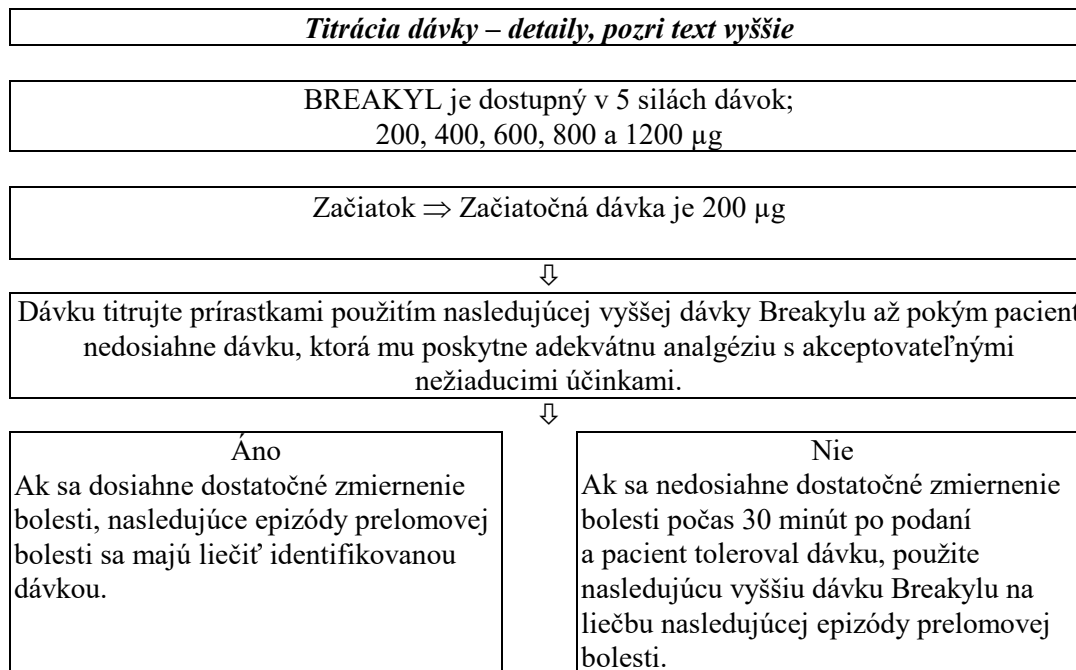
V prípade, že na zmiernenie bolesti nie je postačujúca kombinácia 4 bukalných filmov Breakylu 200 (800 mikrogramov) v tom istom čase, možno použiť Breakyl 1200. Je to najvyššia dostupná sila Breakylu.

Ak sa *dosiahne* dostatočné zmiernenie bolesti po podaní konkrétnej sily dávky, nasledujúca epizóda prelomovej bolesti sa má liečiť pomocou použitia identifikovanej dávky Breakylu.

Ak sa *nedosiahne* dostatočné zmiernenie bolesti počas 30 minút po podaní konkrétnej dávky Breakylu a pacient dávku toleroval, nasledujúca epizóda prelomovej bolesti sa má u pacienta liečiť pomocou použitia nasledujúcej vyššej dávky Breakylu.

Ak sa *nedosiahne* dostatočné zmiernenie bolesti počas 30 minút po podaní 1200 mikrogramov Breakylu bukalného filmu (najvyššia dostupná sila dávky), pacient má prediskutovať možnosti liečby so svojím lekárom. Kombinované použitie bukalných filmov s nízkou dávkou na dosiahnutie nasledujúcej vyššej dávky je možné počas titrácie. Kombinované použitie celkových dávok presahujúcich 1200 mikrogramov sa pri kontrolovaných podmienkach nehodnotilo.

Ak sa počas akejkoľvek epizódy prelomovej bolesti *nedosiahne* dostatočné zmiernenie bolesti v priebehu 30 minút po podaní Breakylu bukalného filmu, môže pacient použiť záchranný liek na prelmovú bolesť, ak to nariadi lekár. Záchranný opioidný liek sa však nemá použiť, ak sa zaznamenajú neakceptovateľné nežiaduce účinky Breakylu alebo znaky toxicity opioidov.



Dávky Breakylu sa musia podať s odstupom minimálne 4 hodín. Ak sa počas akejkoľvek epizódy prelomovej bolesti nedosiahne dostatočné zmiernenie bolesti v priebehu 30 minút, môže pacient použiť záchranný liek podľa nariadenia.

Udržiavacia terapia

Po stanovení účinnej dávky sa má použitie Breakylu obmedziť na štyri alebo menej epizód prelomovej bolesti denne, ktoré sa musia podať s odstupom minimálne 4 hodín. Breakyl sa má používať len raz za epizódu.

Opätovná úprava dávky

Opätovná úprava dávky Breakylu ako aj udržiavacieho (around-the-clock) opioidného analgetika môže byť u niektorých pacientov potrebná na to, aby sa kontinuálne poskytlo adekvátne zmiernenie prelomovej bolesti. Zvýšenie udržiavacej (around-the-clock) dávky opioidu použitej na pretrvávajúcu bolesť sa má zvážiť u pacientov s viac než štyrmi epizódami prelomovej bolesti denne počas obdobia dlhšieho než štyri po sebe nasledujúce dni. Ak sa zvýši dávka dlhodobo pôsobiaceho opioidu, dávku Breakylu na liečbu prelomovej bolesti bude možno potrebné prehodnotiť. Je dôležité, aby akúkoľvek opätovnú titráciu dávky akéhokoľvek analgetika monitoroval lekár.

Pri nedostatočnej kontrole bolesti je potrebné myslieť na možnosť hyperalgézie, tolerancie a progresie základného ochorenia (pozri časť 4.4).

Ukončenie liečby

Breakyl sa má vysadiť okamžite, ak pacient už nepociťuje epizódy prelomovej bolesti. Liečba pretrvávajúcej základnej bolesti sa má zachovať tak, ako bola predpísaná. Ak sa vyžaduje ukončenie celej opioidnej liečby, lekár musí pacienta dôkladne sledovať, aby bolo možné zvládnuť riziko prudkých abstinenčných reakcií.

Spôsob podávania

Pacient má:

- otvoriť vrecko Breakylu bezprostredne pred použitím, ako je to uvedené v pokynoch vytlačených na vrecku

- použiť jazyk na zvlhčenie vnútornej strany líca alebo vypláchnuť ústa vodou na zvlhčenie miesta na umiestnenie Breakylu
- suchými rukami uchopiť Breakyl bukálny film medzi ukazovák a palec ružovou stranou smerom k palcu
- vložiť Breakyl bukálny film do úst tak, aby ružová strana bola v hladkom kontakte s vnútornou výstelkou líca
- zatlačiť a podržať ho na mieste najmenej 5 sekúnd, kým sa pevne neprilepí; potom má byť viditeľná biela strana.

(Komentár: ďalší bod sa vzťahuje iba pre Breakyl 200 mikrogramov, bukálny film:)

- Ak sa v rovnakom čase užíva viac ako jeden bukálny film Breakylu, pacient si musí byť istý, že každý film je prilepený priamo na jeho ústnu sliznicu. Na zamedzenie prekrytia filmov je možné použiť obe, pravú i ľavú stranu ústnej sliznice.

Po tomto čase by Breakyl bukálny film mal sám zostať na mieste. Tekutiny možno konzumovať po 5 minútach.

Breakyl bukálny film sa zvyčajne úplne rozpustí do 15 až 30 minút po použití. V jednotlivých prípadoch môže úplné rozpustenie lieku trvať aj dlhšie ako tridsať minút, neovplyvňuje to však vstrebávanie fentanylu. Pacienta je potrebné usmerniť, aby sa vyhýbal manipulácii s bukálnym filmom jazykom alebo prstami a aby sa vyhol jedeniu potravy, kým sa bukálny film úplne nerozpustí.

Ak sa Breakyl bukálny film požuje a prehltnie, maximálne koncentrácie a biologická dostupnosť môžu byť nižšie než sú pri použití podľa pokynov (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Breakylu u detí vo veku 0 až 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Použitie u starších ľudí

U starších ľudí sa dokázalo, že sú citlivejší na účinky fentanylu podávaného intravenózne v porovnaní s mladšou skupinou pacientov. U starších ľudí je eliminácia fentanylu pomalšia a terminálny polčas eliminácie je dlhší, čo môže mať za následok kumuláciu liečiva a väčšie riziko nežiaducich účinkov. Z tohto dôvodu sa má k titracii dávky pristupovať s osobitnou opatrnosťou. V klinických štúdiách však neboli žiadne rozdiely v mediáne titrovanej dávky Breakylu u pacientov vo veku 65 rokov a starších v porovnaní s tými, ktorí mali < 65 rokov.

Používanie u osobitných skupín pacientov

Osobitná starostlivosť je potrebná počas titrácie u pacientov s dysfunkciou obličiek alebo pečene.

Pacienti s mukozitídou 1. stupňa sa majú starostlivo monitorovať, môže sa zväziť úprava dávky. Účinnosť a bezpečnosť Breakylu u pacientov s mukozitídou závažnejšou než 1. stupeň sa neskúmali.

Bukálny film sa nesmie použiť, ak sa vrečko pred použitím poškodilo.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na fentanyl alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok (pozri časť 6.1).

Súbežné používanie inhibítorov monoaminoxidázy (IMAO) alebo počas 2 týždňov po ukončení používania inhibítorov monoaminoxidázy (MAO) (pozri tiež časť 4.5).

Pacienti liečení liekmi obsahujúcimi oxyban sodný.

Závažný útlm dýchania alebo závažné stavy obštrukcie pľúc.

Pacienti bez udržiavacej liečby opioidmi (pozri časť 4.1) kvôli zvýšenému riziku útlmu dýchania.

Liečba akútnej bolesti okrem prelomovej bolesti.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pacienti a ich opatrovatelia musia byť informovaní, že Breakyl obsahuje liečivo v množstve, ktoré môže byť pre dieťa smrteľné, a preto sa má Breakyl uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí a zdravých ľudí po celý čas.

Z dôvodu minimalizácie rizík nežiaducich účinkov spojených s opioidmi a na identifikáciu účinnej dávky je absolútne nevyhnutné starostlivé sledovanie pacienta lekárom počas procesu titrácie.

Skôr, ako sa začne terapia Breakylom, je dôležité stabilizovať liečbu dlhodobo pôsobiacimi opioidmi používanými na liečbu pretrvávajúcej bolesti pacienta.

Útlm dýchania

V súvislosti s použitím fentanylu existuje riziko klinicky významného útlmu dýchania. Osobitná opatrnosť je nevyhnutná pri titracii Breakylu u pacientov s nezávažnou chronickou obštrukčnou chorobou pľúc alebo s inými zdravotnými stavmi, ktoré ich predisponujú k útlmu dýchania, keďže aj bežné terapeutické dávky Breakylu môžu ďalej spomaliť dýchanie a viesť k stavu respiračného zlyhania.

Zvýšený intrakraniálny tlak

Breakyl sa môže podávať iba s mimoriadnou opatrnosťou u pacientov, ktorí môžu byť zvlášť citliví na intrakraniálne účinky zadržiavania CO₂, ako sú pacienti s preukázaným zvýšeným intrakraniálnym tlakom alebo poruchou vedomia. Opioidy môžu prekryť klinický prejav pacienta s poranením hlavy a majú sa použiť iba v klinicky oprávnených prípadoch.

Poruchy dýchania počas spánku

Opioidy môžu spôsobovať poruchy dýchania počas spánku vrátane centrálného spánkového apnoe (central sleep apnoe, CSA) a hypoxémie súvisiacej so spánkom. Používanie opioidov zvyšuje riziko výskytu CSA v závislosti od dávky. U pacientov, u ktorých sa vyskytne CSA sa má zvážiť zníženie celkovej dávky opioidov.

Poruchy srdca

Fentanyl môže spôsobiť bradykardiu. Pacienti s predchádzajúcou alebo už existujúcou bradyarytmiou majú užívať fentanyl s opatrnosťou.

Podanie pacientom s hypovolémiou a hypotenziou sa má starostlivo zvážiť.

Porucha funkcie pečene alebo obličiek

Breakyl sa má podávať s opatrnosťou aj pacientom s dysfunkciou pečene alebo obličiek. Vplyv poruchy funkcie pečene alebo obličiek na farmakokinetiku lieku sa nehodnotil. Ak sa však podáva intravenózne, potvrdilo sa, že pri ochorení pečene a obličiek sa klírens fentanylu zmenil v dôsledku zmien metabolického klírensu a plazmatických proteínov. Po podaní Breakylu môže poškodená funkcia pečene aj obličiek zvýšiť biologickú dostupnosť fentanylu a znížiť jeho systémový klírens, čo môže viesť k zvýšeným a predĺženým opioidným účinkom. Preto sa má pacientom so stredne závažným alebo závažným ochorením pečene alebo ochorením obličiek venovať zvláštna starostlivosť počas procesu titrácie.

Sérotonínový syndróm

Pri súbežnom podávaní Breakylu s liekmi, ktoré ovplyvňujú sérotonínergické neurotransmiterové systémy, sa odporúča opatrnosť.

Pri súbežnom používaní so sérotonínergickými liekmi, ako sú napríklad selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI) a inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu

(SNRI), a s liekmi zhoršujúcimi metabolizmus sérotonínu (vrátane inhibítorov monoaminoxidázy [IMAO]), môže dôjsť k rozvoju sérotonínového syndrómu potenciálne ohrozujúceho život. K tomu môže dochádzať v rámci odporúčanej dávky.

Sérotonínový syndróm môže zahŕňať zmeny duševného stavu (napríklad agitáciu, halucinácie, kómu), autonómnu nestabilitu (napríklad tachykardiu, nestabilný krvný tlak, hypertermiu), neuromuskulárne anomálie (napríklad hyperreflexiu, poruchu koordinácie, stuhnutosť) a/alebo gastrointestinálne symptómy (napríklad nevoľnosť, vracanie, hnačku).

Ak existuje podozrenie na sérotonínový syndróm, liečba Breakylom sa má ukončiť.

Riziko spojené so súbežným užívaním sedatív, ako sú benzodiazepíny alebo príbuzné lieky

Súbežné užívanie Breakylu a sedatív, ako sú benzodiazepíny alebo príbuzné lieky, môže viesť k sedácii, respiračnej depresii, kóme a úmrtiu. Vzhľadom na tieto riziká má byť súbežné predpisovanie týchto sedatívnych liekov vyhradené pre pacientov, pre ktorých nie sú možné alternatívne možnosti liečby. Ak sa rozhodne predpísať liečba Breakylom súbežne so sedatívami, má sa použiť najnižšia účinná dávka a trvanie liečby má byť čo najkratšie.

Pacient sa má starostlivo sledovať pre prejavy a symptómy respiračnej depresie a sedácie. V tejto súvislosti sa dôrazne odporúča informovať pacientov a ich opatrovateľov o týchto symptómoch (pozri časť 4.5).

Porucha používania opioidov (zneužitie a závislosť)

Po opakovanom podaní opioidov, ako je fentanyl, sa môže vyvinúť tolerancia a psychická a/alebo fyzická závislosť. Je známe, že po liečebnom použití opioidov môže vzniknúť iatrogénna závislosť.

Opakované používanie Breakylu môže viesť k poruche používania opioidov (*Opioid Use Disorder*, OUD). Zneužitie alebo zámerné nesprávne použitie Breakylu môže viesť k predávkovaniu a/alebo smrti. Riziko rozvoja OUD je zvýšené u pacientov s osobnou alebo rodinnou (rodičia alebo súrodenci) anamnézou poruchy používania návykových látok (vrátane alkoholizmu), u aktuálnych fajčiarov alebo pacientov s inou mentálnou poruchou v osobnej anamnéze (napr. závažná depresia, úzkosť a poruchy osobnosti).

U pacientov sa bude sa vyžadovať sledovanie prejavov vyhľadávania návykovej látky (napr. príliš skorá žiadosť o doplnenie). To zahŕňa kontrolu súbežne používaných opioidov a psychoaktívnych látok (ako sú benzodiazepíny). U pacientov s prejavmi a príznakmi OUD sa má zvážiť konzultácia so špecialistom na závislosti.

Hyperalgiezia

Tak ako pri iných opioidoch, v prípade nedostatočnej kontroly bolesti ako odpovede na zvýšenú dávku fentanylu, je potrebné myslieť na možnosť hyperalgiezie indukovanej opioidmi. Môže sa indikovať zníženie dávky fentanylu alebo ukončenie liečby fentanylom alebo prehodnotenie liečby.

Športovci musia byť informovaní o tom, že liečba fentanylom môže viesť k pozitívnym dopingovým testom.

Breakyl obsahuje benzoát sodný, metyl-parahydroxybenzoát, propyl-parahydroxybenzoát a propylénglykol. Benzoát sodný mierne dráždi kožu, oči a sliznice. Metyl-parahydroxybenzoát a propyl-parahydroxybenzoát môžu spôsobiť alergické reakcie (možné oneskorenie). Propylénglykol môže spôsobiť podráždenie kože. Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v bukálnom filme, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Pacienti s mukozitídou 1. stupňa sa majú starostlivo monitorovať, môže sa zvážiť úprava dávky. Účinnosť a bezpečnosť Breakylu u pacientov s mukozitídou závažnejšou než 1. stupeň sa neskúmali (pozri tiež časti 4.2 a 5.2).

4.5 Liekové a iné interakcie

Breakyl sa nemá používať u pacientov, ktorí dostávajú alebo dostávali v posledných 14 dňoch inhibitory monoaminoxidázy (MAO), pretože sa hlásila závažná a nepredvídateľná potenciácia opioidných analgetík inhibítorami MAO (pozri časť 4.3).

Súbežné užívanie liekov obsahujúcich oxyban sodný a fentanyl je kontraindikované (pozri časť 4.3). Liečba oxybanom sodným sa má ukončiť pred začiatkom liečby Breakylom.

Sérotonínergické lieky

Súbežné podávanie fentanylu s nejakým sérotonínergickým liekom, napríklad so selektívnym inhibítorom spätného vychytávania sérotonínu (SSRI), inhibítorom spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (SNRI) alebo inhibítorom monoaminoxidázy (MAO), môže zvyšovať riziko vzniku sérotonínového syndrómu, čo je stav potenciálne ohrozujúci život.

Fentanyl sa metabolizuje prostredníctvom izoenzýmu CYP3A4 v pečeni a sliznici čreva (pozri tiež, prosím, časť 5.2). Inhibítory CYP3A4, ako sú:

- makrolidové antibiotiká (napr. erytromycín, klaritromycín, telitromycín)
- azolové antimykotiká (napr. ketokonazol, itraconazol a flukonazol)
- určité inhibítory proteáz (napr. ritonavir, indinavir, nelfinavir, sachinavir)
- blokátory kalciových kanálov (napr. diltiazem alebo verapamil)
- antiemetiká (napr. aprepitant alebo dronabinol)
- antidepresíva (napr. fluoxetín)
- antacidá (napr. cimetidín)

môžu zvýšiť biologickú dostupnosť prehltnutého fentanylu a môžu tiež znížiť jeho systémový klírens, čo môže viesť k zvýšeným alebo predĺženým opioidným účinkom a môže spôsobiť potenciálne fatálny útlm dýchania. Podobné účinky možno pozorovať po súbežnom požití s grapefruitovou šťavou, o ktorej je známe, že inhibuje CYP3A4. Ak sa fentanyl podáva spolu s inhibítormi CYP3A4, treba postupovať opatrne. Z tohto dôvodu sa odporúča opatrnosť ak sa fentanyl podáva súbežne s inhibítormi CYP3A4. Pacienti, ktorí užívajú Breakyl a začínajú liečbu alebo zvyšujú dávku inhibítorov CYP3A4, sa majú starostlivo monitorovať z dôvodu prejavov toxicity opioidov počas predĺženého časového obdobia.

Súbežné použitie Breakylu so silnými induktormi CYP3A4, ako sú

- barbituráty a iné sedatíva (napr. fenobarbital)
- antiepileptiká (napr. karbamazepín, fenytoín, oxkarbazepín)
- niektoré antivirotiká (napr. efavirenz, nevirapín)
- protizápalové lieky alebo imunosupresíva (napr. glukokortikoidy)
- antidiabetiká (napr. pioglitazón)
- antibiotiká na liečbu tuberkulózy (napr. rifabutín, rifampicín)
- psychotropné látky (napr. modafinil)
- antidepresíva (napr. ľubovník bodkovaný)

môžu viesť k zníženiu plazmatických koncentrácií fentanylu, čo môže znížiť účinnosť Breakylu.

Pacienti, ktorí užívajú Breakyl a ukončujú liečbu alebo znižujú dávku induktorov CYP3A4, sa majú starostlivo monitorovať z dôvodu prejavov zvýšenej aktivity alebo toxicity Breakylu a dávka Breakylu sa má príslušne upraviť.

Sedatíva, ako sú benzodiazepíny alebo príbuzné lieky a iné látky tlmiace CNS:

Súbežné užívanie opioidov so sedatívami, ako sú benzodiazepíny alebo príbuzné lieky, zvyšuje riziko útlmu, respiračnej depresie, kómy a úmrtia v dôsledku aditívneho tlmiaceho účinku na CNS. Dávka a trvanie súbežného užívania majú byť obmedzené (pozri časť 4.4).

Súbežné používanie s inými liekmi s tlmivým účinkom na CNS vrátane iných opioidov, sedatív alebo hypnotík, celkových anestetík, fenotiazínov, trankvilizérov, relaxancií kostrového svalstva, antihistaminík s tlmiacim účinkom a alkoholu môže viesť k aditívnym tlmiacim účinkom.

Súbežné užívanie čiastočných opioidných agonistov/antagonistov (napr. buprenorfin, nalbufin, pentazocín) sa neodporúča. Majú vysokú afinitu k opioidným receptorom s relatívne nízkou vlastnou aktivitou, a preto čiastočne antagonistujú analgetický účinok fentanylu a môžu vyvolať abstinenčné príznaky u pacientov závislých od opioidov.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití fentanylu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách ukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko pre ľudí nie je známe. Fentanyl sa nemá používať počas gravidity, ak to nie je jednoznačne nevyhnutné.

Pri dlhodobej liečbe môže fentanyl spôsobiť u novorodenca syndróm vynechania. Keďže fentanyl prechádza placentou a môže spôsobiť útlm dýchania plodu, neodporúča sa jeho použitie počas celého pôrodu (vrátane cisárskeho rezu). Ak sa Breakyl podá, musí byť pre dieťa pripravené antidotum.

Dojčenie

Fentanyl prechádza do materského mlieka a môže spôsobiť u dojčeného dieťaťa sedáciu a útlm dýchania. Fentanyl sa nemá používať u dojčiacich žien a dojčenie sa nemá opätovne začať aspoň 5 dní po poslednom podaní fentanylu.

Fertilita

Nie sú dostupné žiadne údaje o fertilitu u ľudí. V štúdiách na zvieratách bola pri sedatívnych dávkach narušená fertilita samcov a samíc (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Opioidné analgetiká však znižujú mentálnu a/alebo telesnú schopnosť potrebnú na vykonávanie potenciálne nebezpečných úloh (napr. vedenie vozidiel alebo obsluha strojov). Pacientom sa má odporučiť, aby nevedli vozidlá ani neobsluhovali stroje, ak sa u nich počas užívania Breakylu prejaví ospalosť, závrat, rozmazané alebo dvojité videnie.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Po Breakyle možno očakávať typické nežiaduce reakcie opioidov. Tieto často odznejú alebo sa v priebehu používania tohto lieku ich intenzita zníži podľa toho, kedy sa u pacienta vytitruje najvhodnejšia dávka. Najzávažnejšie nežiaduce reakcie, ktoré súvisia so všetkými opioidmi vrátane Breakylu, sú útlm dýchania (potenciálne vedúci k zastaveniu dýchania), útlm cirkulácie, hypotenzia a šok a všetci pacienti majú byť kvôli nim dôsledne sledovaní.

Keďže klinické štúdie Breakylu boli zamerané na vyhodnotenie bezpečnosti a účinnosti pri liečbe pacientov s prelomovou bolesťou spojenou s nádorom, všetci pacienti užívali na liečbu pretrvávajúcej bolesti súbežne aj opioidy, ako sú morfin s predĺženým uvoľňovaním, oxykodón s predĺženým uvoľňovaním alebo transdermálny fentanyl. Preto nie je možné jednoznačne vyhodnotiť účinky samotného Breakylu.

Údaje o nežiaducich reakciách tu uvedené na jednej strane odrážajú súčasné skúsenosti s Breakylom pri liečbe prelomovej bolesti popri súbežnom podávaní opioidov na liečbu pretrvávajúcej bolesti. Na strane druhej nežiaduce príhody uvedené ako veľmi zriedkavé sa skoršie spájali s liečivom fentanyl, no dosiaľ sa nepozorovali počas klinických skúšaní s Breakylom. Nerobila sa korekcia na základe súbežného použitia s inými opioidmi, dĺžky terapie Breakylom alebo symptómov súvisiacich s nádorom.

Najčastejšie pozorované nežiaduce reakcie boli nauzea, spavosť a závrat.

Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií

Hodnotenie nežiaducich účinkov sa zakladá na nasledovnej frekvencii: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) alebo neznáme (nemožno odhadnúť z dostupných údajov).

Nežiaduce príhody považované, že boli prinajmenšom pravdepodobne súvisiace s liečbou, boli nasledovné:

Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Veľmi zriedkavé alebo frekvencia nie je známa [#]
Poruchy metabolizmu a výživy		anorexia	
Psychické poruchy	stav zmätenosti	úzkosť, halucinácie, klam, abnormálne sny, nervozita, insomnie, nepokoj	abnormálne myslenie, depersonalizácia, depresia, emocionálna labilita, eufória, lieková (drogová) závislosť, zneužívanie liekov (drog), delírium
Poruchy nervového systému	spavosť, závrat, bolesť hlavy, sedácia	dysgeúzia, letargia, amnézia, kognitívna porucha	myoklonus, parestézia (vrátane hyperestézie/cirkumorálnej parestézie), abnormálna chôdza/nekoordinácia, krč
Poruchy oka	abnormálne videnie (rozmazané, diplopia)		
Poruchy ciev		nával horúčavy, sčervenenie	vazodilatácia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		útlm dýchania, upchatý nos	dyspnoe
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nauzea, zápcha, vracanie, sucho v ústach	hnačka, stomatitída, krvácanie z ďasien, dyspepsia, vredy v ústach, bolesť v ústach, odynofágia	bolesť brucha, flatulencia, zväčšenie brucha
Poruchy kože a podkožného tkaniva	svrbenie	hyperhidróza, zvýšená tvorba modrín	vyrážka
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		zášklby svalov, artralgia, svalová slabosť, bolesť svalov a kostí, bolesť končatín, bolesť sánky	
Poruchy obličiek a		inkontinencia moču	retencia moču

močových ciest			
Stavy v gravidite, v šestonedelí a perinatálnom období			syndróm z vysadenia lieku u novorodencov
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	únavu	asténia, triaška, horúčka, smäd	celkový pocit ochorenia, periférny edém, syndróm z vysadenia lieku*
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		zvýšený krvný tlak	
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu		náhodné zranenia (napríklad pády)	
# frekvencia nie je známa: iba syndróm z vysadenia lieku *			
* pri podávaní fentanylu cez sliznicu sa pozorovali opiatové abstinenčné príznaky, ako je nauzea, vracanie, hnačka, úzkosť, zimnica, tremor a potenie			

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

Symptómy

Možno predpokladať, že príznaky alebo prejavy toxicity predávkovania Breakylom budú vo svojej podstate podobné príznakom predávkovania intravenóznym fentanylom a inými opioidmi a sú len vystupňovaním jeho farmakologických účinkov, pričom najzávažnejším signifikantným účinkom je útlm dýchania. Ďalšími symptómami môžu byť hlboká sedácia, kóma, bradykardia, hypotónia, hypotermia, znížený svalový tonus, ataxia, kŕče a mióza.

V prípade predávkovania fentanylom sa pozorovali prípady Cheyne-Stokesovho dýchania, hlavne u pacientov so srdcovým zlyhaním v anamnéze.

Liečba

V rámci manažmentu útlmu dýchania sa musia prijať okamžité protiopatrenia. Zahŕňajú odstránenie akéhokoľvek bukalného filmu Breakylu, ak je ešte stále v ústach, fyzickú a verbálnu stimuláciu pacienta, zhodnotenie úrovne vedomia a stavu dýchania a obehu. Ak si to klinická situácia vyžaduje, musí sa zabezpečiť priechodnosť dýchacích ciest (možný orofaryngeálny vzduchovod alebo endotracheálna kanyla), musí sa podávať kyslík a ak je to potrebné zaviesť aj podporné alebo riadené dýchanie.

Má sa zabezpečiť intravenózný prístup a môže sa nasadiť klinicky indikovaný naloxón alebo iný opioidný antagonist. Trvanie útlmu dýchania po predávkovaní môže byť dlhšie než účinok opioidného antagonistu (napr. počas naloxónu sa pohybuje od 30 do 81 minút) a môže byť potrebné opakované podanie alebo kontinuálna infúzia naloxónu alebo iného opioidného antagonistu. Zrušenie narkotického účinku môže viesť k akútnemu vzplanutiu bolesti a vyplaveniu katecholamínov. *U pacientov s udržiavacou liečbou opioidmi sa použitie naloxónu alebo iného opioidného antagonistu spája s rizikom vyvolania akútneho abstinenčného syndrómu.*

Ďalej je potrebné udržiavať správnu telesnú teplotu a dostatočný prísun tekutín. Ak sa vyskytne ťažká alebo pretrvávajúca hypotenzia, treba zvážiť možnosť hypovolémie a riešiť stav vhodnou parenterálnou terapiou tekutinami. V prípade, že sa vyskytne stuhnutosť svalov má sa dodatočne manažovať, ako posledná možnosť, podaním neuromuskulárneho blokátora.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Fentanyl, čistý opioidný agonista, pôsobí primárne prostredníctvom interakcie s μ -opioidnými receptormi lokalizovanými v mozgu, mieche a hladkých svaloch. Primárnym miestom terapeutického účinku je centrálny nervový systém (CNS). Klinicky najprospešnejším farmakologickým účinkom interakcie fentanylu s μ -opioidnými receptormi je analgézia.

U pacientov s chronickou nádorovou bolesťou so stabilnými dávkami pravidelne rozvrhnutých opioidov na zvládnutie pretrvávajúcej bolesti, Breakyl signifikantne znížil intenzitu bolesti, ktorá sa hodnotila ako suma rozdielov intenzity bolesti (SPID - the sum of pain intensity differences) v porovnaní s placebom v priebehu 15, 30, 45, 60 minút po podaní.

Analgetické účinky fentanylu závisia od hladiny liečiva v krvi, či sa náležité množstvo oneskorene uvoľní do alebo z CNS (polčas procesu 3-5 minút). U jedincov predtým neliečených opioidmi sa dosiahne analgézia pri hladinách v krvi 1 až 2 ng/ml, pričom hladiny 10-20 ng/ml vedú k chirurgickej anestézii a výraznému útlmu dýchania.

Sekundárne účinky zahŕňajú miózu a zvýšené napätie a zníženú kontraktilitu gastrointestinálnych hladkých svalov, čo má za následok predĺženie času prechodu gastrointestinálnym traktom a môže zodpovedať za konštipačný účinok opioidov.

Aj keď opioidy vo všeobecnosti zvyšujú tonus hladkých svalov močových ciest, celkový účinok je variabilný, spôsobujúci v niektorých prípadoch nutkanie na močenie, v iných ťažkosti s močením.

Všetky agonisty μ -opioidného receptora vrátane fentanylu spôsobujú od dávky závislý útlm dýchania. Toto riziko útlmu dýchania je nižšie u pacientov s bolesťou, ktorí dostávajú chronickú liečbu opioidmi, a u ktorých sa vyvíja tolerancia na útlm dýchania a iné účinky opioidov.

Opioidy môžu ovplyvňovať os hypotalamus-hypofýza-nadobličky alebo –pohlavné žľazy. Niektoré zmeny, ktoré môžu byť pozorované, zahŕňajú zvýšenie hladiny prolaktínu v sére a zníženie hladín kortizolu a testosterónu v plazme. Tieto hormonálne zmeny môžu vyvolať klinické prejavy a príznaky.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Všeobecný úvod

Fentanyl je vysoko lipofilný a môže sa absorbovať veľmi rýchlo ústnou sliznicou a pomalšie gastrointestinálnou cestou. Podlieha prvému prechodu pečeňou a intestinálnemu metabolizmu a metabolity neprispievajú k terapeutickým účinkom fentanylu.

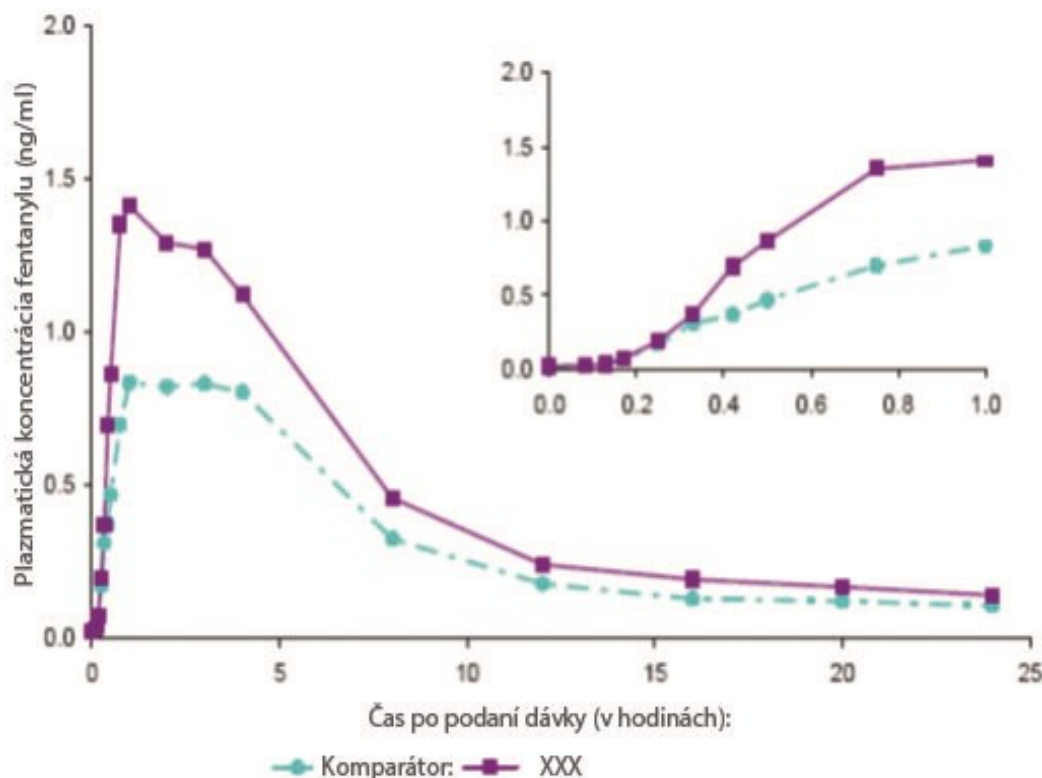
Absorpcia

Vo farmakokinetickej štúdii sa po bukalnej aplikácii Breakyl rýchlo absorboval a celková biologická dostupnosť bola 71 %. Táto štúdia celkovej biologickej dostupnosti tiež dokázala podobnú farmakokinetiku v podskupinách dospelých normálnych dobrovoľníkov 6 mužov a 6 žien.

Absorpčná farmakokinetika fentanylu z Breakylu je kombináciou úvodnej rýchlej absorpcie z bukalnej sliznice a predĺženej absorpcie prehltnutého fentanylu z GI traktu. Na základe štúdie celkovej biologickej dostupnosti sa približne 51 % celkovej dávky Breakylu rýchlo absorbuje z bukalnej sliznice a stáva sa systémovo dostupným. Zvyšných 49 % celkovej dávky sa prehltnie so slinami a potom sa pomaly absorbuje z GI traktu. Asi 1/3 tohto množstva (20 % celkovej dávky) sa vyhne eliminácii prvým prechodom pečeňou a črevom a stáva sa systémovo dostupným. Preto je pozorovaná 71 % celková biologická dostupnosť Breakylu rozdelená medzi rýchlu transmukozálnu

a pomalšiu GI absorpciu. Ak sa rozhrýzie a prehltnie jedna dávka Breakylu, bude to pravdepodobne viesť k nižším maximálnym koncentráciám a nižšej biologickej dostupnosti než po použití podľa pokynov.

Dokázala sa dávková proporionalita naprieč dostupnému rozsahu dávok (200 až 1200 mikrogramov) Breakylu. Po požití jedného bukalného filmu Breakylu (200 až 1200 mikrogramov), priemerná C_{max} je zvyčajne v rozsahu od 0,38 do 2,19 ng/ml (v závislosti od dávky) a T_{max} je v rozsahu od 45 – 240 minút (medián 60 min). Aplikácia Breakylu na aktívne miesto mukozitídy (stupeň 1) v skupine onkologických pacientov sa spájala so zníženými C_{max} a AUC_{inf} . Odporúča sa, aby boli pacienti s 1. stupňom mukozitídy starostlivo sledovaní; možno zvážiť úpravu dávky. Účinnosť a bezpečnosť použitia Breakylu u pacientov s mukozitídou závažnejšou než 1. stupeň sa neskúmal.



Priemerná plazmatická koncentrácia fentanylu verzus profily časov (24 hodín a iba 1. hodina) po jednorazových dávkach 800 µg Breakylu (XXX) alebo 800 µg komparátora (oromukozálny aplikátor fentanylu) u zdravých dospelých jedincov

Distribúcia

Fentanyl je vysoko lipofilný. Údaje na zvieratách potvrdili, že po absorpcii sa fentanyl rýchlo distribuuje do mozgu, srdca, pľúc, obličiek a sleziny, po čom nasleduje pomalšia redistribúcia do svalov a tuku. Väzbovosť fentanylu na plazmatické proteíny je 80-85 %. Hlavným proteínom, na ktorý sa viaže je alfa-1-kyslý glykoproteín, ale do istej miery to sú aj albumín a lipoproteíny. Voľná frakcia fentanylu sa zvyšuje s acidózou. Priemerný distribučný objem v rovnovážnom stave (V_{ss}) je 4 l/kg.

Biotransformácia

Fentanyl sa metabolizuje v pečeni a sliznici črevnej steny na norfentanyl cytochrómom P450 izoformou CYP3A4. V štúdiách na zvieratách nie je norfentanyl farmakologicky aktívny. Fentanyl sa primárne (viac ako 90 %) eliminuje biotransformáciou na N-dealkylované a hydroxylované inaktívne metabolity.

Eliminácia

Menej ako 7 % dávky sa vylúči v nezmenenej forme močom a iba asi 1 % sa nezmenené vylúči stolicou. Metabolity sa vylučujú predovšetkým do moču, kým vylučovanie stolicou je menej významné. Celkový plazmatický klírens fentanylu je 0,5 l/h/kg (rozsah 0,3 až 0,7 l/h/kg). Klinicky

významný polčas fentanylu po podaní Breakylu je približne sedem hodín a terminálny polčas eliminácie je asi 14 hodín.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podaní, genotoxicity a karcinogenity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

V štúdiách toxicity embryonálneho-fetálneho vývoja vykonaných na potkanoch a králikoch sa nezistili látkou spôsobené malformácie alebo vývojové zmeny, keď sa liek podal počas obdobia organogenézy. V štúdií fertility a skorého embryonálneho vývoja u potkanov sa pozoroval samcami sprostredkovaný účinok pri vysokých dávkach (300 µg/kg/deň, s.c.) a je konzistentný so sedatívnymi účinkami fentanylu v štúdiách so zvieratami. V štúdiách pre- a postnatálneho vývoja u potkanov bol stupeň prežitia mláďat podstatne nižší pri dávkach spôsobujúcich závažnú materskú toxicitu. Ďalšie nálezy pri dávkach spôsobujúcich materskú toxicitu u F1 mláďat boli oneskorený fyzický vývoj, vývoj zmyslových orgánov, reflexov a správanie. Tieto účinky môžu byť buď nepriamymi účinkami spôsobenými zmenou materskej starostlivosti a/alebo zníženým stupňom laktácie alebo priamym účinkom fentanylu na mláďatá.

Štúdie karcinogenity (26-týždňový dermálny alternatívny biotest s Tg.AC transgénnyimi myšami; dvojročná štúdia subkutánnej karcinogenity u potkanov) s fentanylom nepreukázali nálezy naznačujúce onkogénny potenciál. Vyhodnotenie vzoriek rezov mozgu zo štúdie karcinogenity vykonávanej na potkanoch odhalilo lézie na mozgu zvierat, ktorým sa podávali vysoké dávky fentanýlium-dihydrogen-citrátu. Význam týchto nálezov pre ľudí je neznámy.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Aktívna vrstva:

propylénglykol (E 1520)
benzoát sodný (E 211)
metyl-parahydroxybenzoát (E 218)
propyl-parahydroxybenzoát (E 216)
oxid železitý (červený) (E 172)
bezvodá kyselina citrónová
DL-alfa-tokoferylacetát
dihydrogenfosforečnan sodný (bezvodý)
hydroxid sodný
fosforečnan sodný (bezvodý)
polykarbofil
hyprolóza
hytelóza
sodná soľ karmelózy

Ochranná vrstva:

benzoát sodný (E 211)
metyl-parahydroxybenzoát (E 218)
propyl-parahydroxybenzoát (E 216)
bezvodá kyselina citrónová
DL-alfa-tokoferylacetát
hyprolóza
hytelóza
oxid titaničitý (E 171)
sodná soľ sacharínu

silica mäty priepornej

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Neuchovávajúte v chladničke.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Každý bukálny film je jednotlivo zatavený vo vrecku zabezpečenom pred deťmi, pozostáva z COC Coex/hliníka/polyetyléntereftalátu (PET)/laminovaného papiera.

Breakyl 200, 400, 600, 800 a 1200 mikrogramov, bukálny film:

Škatuľka so 4, 10 alebo 28 vreckami, každé s jedným bukálnym filmom.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Mylan IRE Healthcare Limited
Unit 35/36, Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Breakyl 200 mikrogramov: 65/0904/10-S

Breakyl 400 mikrogramov: 65/0905/10-S

Breakyl 600 mikrogramov: 65/0906/10-S

Breakyl 800 mikrogramov: 65/0907/10-S

Breakyl 1200 mikrogramov: 65/0908/10-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 9. decembra 2010

Dátum posledného predĺženia registrácie: 2. februára 2015

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

02/2024