

1. LEGEMIDLETS NAVN

Fentanyl ratiopharm 12 mikrogram/time depotplaster
Fentanyl ratiopharm 25 mikrogram/time depotplaster
Fentanyl ratiopharm 50 mikrogram/time depotplaster
Fentanyl ratiopharm 75 mikrogram/time depotplaster
Fentanyl ratiopharm 100 mikrogram/time depotplaster

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Fentanyl ratiopharm 12 mikrogram/time depotplaster

Et plaster frigjør 12,5 mikrogram fentanyl per time. Et plaster på 3,75 cm² inneholder 2,063 mg fentanyl.

Fentanyl ratiopharm 25 mikrogram/time depotplaster

Et plaster frigjør 25 mikrogram fentanyl per time. Et plaster på 7,5 cm² inneholder 4,125 mg fentanyl.

Fentanyl ratiopharm 50 mikrogram/time depotplaster

Et plaster frigjør 50 mikrogram fentanyl per time. Et plaster på 15 cm² inneholder 8,25 mg fentanyl.

Fentanyl ratiopharm 75 mikrogram/time depotplaster

Et plaster frigjør 75 mikrogram fentanyl per time. Et plaster på 22,5 cm² inneholder 12,375 mg fentanyl.

Fentanyl ratiopharm 100 mikrogram/time depotplaster

Et plaster frigjør 100 mikrogram fentanyl per time. Et plaster på 30 cm² inneholder 16,5 mg fentanyl.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Depotplaster

Fentanyl ratiopharm 12 mikrogram/time depotplaster

Gjennomsiktig og fargeløst plaster merket "fentanyl 12 mikrog/time" med blå farge på foliens bakside.

Fentanyl ratiopharm 25 mikrogram/time depotplaster

Gjennomsiktig og fargeløst plaster merket "fentanyl 25 mikrog/time" med blå farge på foliens bakside.

Fentanyl ratiopharm 50 mikrogram/time depotplaster

Gjennomsiktig og fargeløst plaster merket "fentanyl 50 mikrog/time" med blå farge på foliens bakside.

Fentanyl ratiopharm 75 mikrogram/time depotplaster

Gjennomsiktig og fargeløst plaster merket "fentanyl 75 mikrog/time" med blå farge på foliens bakside.

Fentanyl ratiopharm 100 mikrogram/time, depotplaster

Gjennomsiktig og fargeløst plaster merket "fentanyl 100 mikrog/time" med blå farge på foliens bakside.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Voksne:

Fentanyl ratiopharm er indisert til behandling av sterk kronisk smerte som krever kontinuerlig, langvarig opioidadministrering.

Barn:

Langtidsbehandling av sterk kronisk smerte hos barn over 2 år som får opioidbehandling.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Doseringen av Fentanyl ratiopharm skal være individuell basert på pasientens status og skal vurderes med jevne mellomrom etter påføring. Laveste effektive dose skal brukes. Depotplastrene er laget slik at de frisetter ca. 12, 25, 50, 75 og 100 mikrog/time av fentanyl til systemisk sirkulasjon, som tilsvarer henholdsvis ca. 0,3, 0,6, 1,2, 1,8 og 2,4 mg/døgn.

Valg av startdose

Initialdosen av Fentanyl ratiopharm bør baseres på pasientens nåværende opioidbruk. Det anbefales at Fentanyl ratiopharm brukes hos pasienter med påvist opioiddtoleranse. Andre faktorer som bør tas i betraktning er pasientens generelle helsetilstand og medisinske status, inkl. kroppsstørrelse, alder, hvor svekket pasienten er, og grad av opioiddtoleranse.

Voksne

Opioiddtolerante pasienter

For å konvertere opioiddtolerante pasienter fra perorale eller parenterale opioider til Fentanyl ratiopharm, vises det til Ekvianalgetisk potenskonvertering nedenfor. Dosen kan deretter titreres opp eller ned ved behov med enten 12 eller 25 mikrog/time for å finne laveste tilstrekkelige dose av Fentanyl ratiopharm, avhengig av pasientens respons og eventuelt behov for annen smertebehandling.

Opioiddnaive pasienter

Generelt anbefales ikke transdermal administrering til opioiddnaive pasienter. Alternative administrasjonsveier (peroral, parenteral) bør vurderes. For å hindre overdosering anbefales det at opioiddnaive pasienter får lave doser av opioider med umiddelbar frisetting (f.eks. morfin, hydromorfon, oksykodon, tramadol og kodein), som titreres til det oppnås en analgetisk dosering ekvivalent med Fentanyl ratiopharm med en frisettingshastighet på 12 mikrog/time eller 25 mikrog/time. Pasienten kan deretter bytte til Fentanyl ratiopharm.

Under omstendigheter der oppstart med perorale opioider ikke anses mulig og Fentanyl ratiopharm anses å være eneste egnede behandlingsalternativ for opioiddnaive pasienter, skal kun laveste startdose (dvs. 12 mikrog/time) vurderes. I slike tilfeller skal pasienten overvåkes nøye. Faren for alvorlig eller livstruende hypoventilering foreligger selv ved bruk av laveste dose av Fentanyl ratiopharm ved oppstart av behandling hos opioiddnaive pasienter (se pkt. 4.4 og 4.9).

Ekvianalgetisk potenskonvertering

Hos pasienter som allerede bruker opioiddanalgetika skal startdosen av Fentanyl ratiopharm baseres på døgndosen av tidligere opioid. For å beregne riktig startdose av Fentanyl ratiopharm, følg trinnene nedenfor.

1. Beregn døgndosen (mg/døgn) av opioidet som brukes.
2. Konverter denne mengden til ekvianalgetisk døgndose av peroral morfin ved hjelp av multiplikasjonsfaktorene i tabell 1 for aktuell administrasjonsvei.
3. For å finne doseringen av Fentanyl ratiopharm som tilsvarer den beregnede ekvianalgetiske døgndosen av morfin, bruk dosekonverteringstabell 2 eller 3 som følger:
 - a. Tabell 2 er for voksne pasienter som har behov for skifte av opioid eller som er mindre klinisk stabile (konverteringsrate for peroral morfin til transdermal fentanyl er omtrent 150:1)

- b. Tabell 3 er for voksne pasienter som har en stabil og veltolerert opioidbehandling (konverteringsrate for peroral morfin til transdermal fentanyl er omtrent 100:1).

Tabell 1: Konverteringstabell – Multiplikasjonsfaktorer for konvertering av døgndose av tidligere opioider til ekvivalenstdose av peroral morfin
(mg/døgn av tidligere opioid x faktor = ekvivalenstdose av peroral morfin)

Tidligere opioid	Administrasjonsvei	Multiplikasjonsfaktor
Morfin	peroral	1 ^a
	parenteral	3
Buprenorfin	sublingual	75
	parenteral	100
Kodein	peroral	0,15
	parenteral	0,23 ^b
Diamorfin	peroral	0,5
	parenteral	6 ^b
Fentanyl	peroral	-
	parenteral	300
Hydromorfon	peroral	4
	parenteral	20 ^b
Ketobemidon	peroral	1
	parenteral	3
Levorfanol	peroral	7,5
	parenteral	15 ^b
Metadon	peroral	1,5
	parenteral	3 ^b
Oksykodon	peroral	1,5
	parenteral	3
Oksymorfon	rectal	3
	parenteral	30 ^b
Petidin	peroral	-
	parenteral	0,4 ^b
Tapentadol	peroral	0,4
	parenteral	-
Tramadol	peroral	0,25
	parenteral	0,3

^a Peroral/intramuskulær potens for morfin er basert på klinisk erfaring fra pasienter med kroniske smerter.

^b Basert på enkeltdosestudier, hvor en intramuskulær dose av hvert oppført virkestoff ble sammenlignet med morfin for å fastslå relativ potens. Perorale doser er de som anbefales ved bytte fra parenteral til peroral dosering.

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

Tabell 2: Anbefalt startdose av Fentanyl ratiopharm basert på døgndose av peroral morfin (for pasienter som har behov for skifte av opioid eller for pasienter som er mindre klinisk stabile: konverteringsrate for peroral morfin til transdermal fentanyl er omtrent 150:1)¹

Døgndose av peroral morfin (mg/døgn)	Fentanyl ratiopharm dose (mikrog/time)
<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 I kliniske studier ble disse døgndosenivåene av peroral morfin brukt som grunnlag for konvertering til Fentanyl ratiopharm.

Tabell 3: Anbefalt startdose av Fentanyl ratiopharm basert på døgndose peroral morfin (for pasienter som har en stabil og veltolerert opioidbehandling; konverteringsrate for peroral morfin til transdermal fentanyl er omtrent 100:1)

Døgndose av peroral morfin (mg/døgn)	Fentanyl ratiopharm dose (mikrog/time)
≤ 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

Første evaluering av maksimal analgetisk effekt av Fentanyl ratiopharm kan ikke utføres før depotplasteret har sittet på i 24 timer. Denne forsinkelsen skyldes at serumkonsentrasjonen av fentanyl øker gradvis de første 24 timene etter påføring av depotplaster.

Tidligere analgetisk terapi bør derfor seponeres gradvis etter påføring av første dose, inntil analgetisk effekt av Fentanyl ratiopharm er oppnådd.

Dosetitrering og vedlikeholdsbehandling

Fentanyl ratiopharm-plasteret bør skiftes hver 72. time.

Dosen bør titreres individuelt basert på gjennomsnittlig daglig bruk av annen smertebehandling, inntil en balanse mellom analgetisk effekt og tolerabilitet er oppnådd. Dosetitrering foretas vanligvis med økninger på 12 mikrog/time eller 25 mikrog/time, men behov for annen smertebehandling (peroral morfin 45/90 mg/døgn ≈ Fentanyl ratiopharm 12/25 mikrog/time) og pasientens smertestatus må tas i betraktning. Etter en doseøkning kan det ta inntil 6 dager før pasientens likevekt på det nye dosenivået nås. Derfor bør pasienter etter en doseøkning bruke depotplasteret med høyere dose i to 72-timersperioder før en eventuell ytterligere økning av dosenivået.

Mer enn ett Fentanyl ratiopharm-plaster kan benyttes når doseringen er høyere enn 100 mikrog/time. Enkelte pasienter kan kreve periodevis supplering med kortvirkende analgetika for gjennombruddssmerter. Enkelte pasienter kan kreve tillegg eller alternative metoder av opioidadministrering når dosen av Fentanyl ratiopharm overskrider 300 mikrog/time.

Ved utilstrekkelig smertekontroll bør muligheten for hyperalgesi, toleranse og progresjon av underliggende sykdom overveies (se pkt. 4.4).

Dersom det ikke oppnås tilstrekkelig smertelindring ved først påføring, kan Fentanyl ratiopharm-plasteret etter 48 timer byttes med et depotplaster av samme dose, eller dosen kan økes etter 72 timer.

Dersom det er nødvendig å skifte depotplasteret (f.eks. hvis det faller av) før det er gått 72 timer, skal et depotplaster av samme styrke påføres på et annet hudområde. Dette kan medføre økte serumkonsentrasjoner (se pkt. 5.2), og pasienten bør overvåkes nøye.

Behandlingsvarighet og behandlingsmål

Før behandlingen med Fentanyl ratiopharm startes, bør det avtales en behandlingsstrategi som inkluderer behandlingsvarighet og behandlingsmål, og en plan for avslutning av behandlingen. Dette bør gjøres sammen med pasienten, i samsvar med retningslinjer for smertehåndtering. I løpet av behandlingen bør det være hyppig kontakt mellom legen og pasienten for å evaluere behovet for vedvarende behandling, vurdere seponering og justere doseringene ved behov. Ved utilstrekkelig smertekontroll bør muligheten for hyperalgesi, toleranse og progresjon av underliggende sykdom overveies (se pkt. 4.4).

Seponering av Fentanyl ratiopharm

Hvis seponering av Fentanyl ratiopharm er nødvendig, bør erstatning med andre opioider være gradvis og starte med en lav dose og øke sakte. Dette fordi fentanylkonsentrasjonen faller langsomt etter at Fentanyl ratiopharm fjernes. Det kan ta 20 timer eller mer før serumkonsentrasjonen av fentanyl er redusert med 50 %. Generelt skal seponering av opioidanalgetika skje gradvis for å unngå abstinenssymptomer (se pkt. 4.4 og 4.8). Det har vært rapporter om at rask seponering av opioidanalgetika hos pasienter som er fysisk avhengige av opioider har medført alvorlige seponeringssymptomer og ukontrollerte smerter. Nedtrapping skal baseres på individuell dose, behandlingsvarighet og pasientens respons med hensyn til smerter og seponeringssymptomer. Pasienter på langtidsbehandling kan trenge en mer gradvis nedtrapping. Hos pasienter som har blitt behandlet i en kort periode kan en raskere nedtrappingsplan vurderes.

Opioidabstinenssymptomer kan forekomme hos noen pasienter etter konvertering eller dosejustering. Tabell 1, 2 og 3 skal kun brukes til konvertering fra andre opioider til Fentanyl ratiopharm og ikke fra Fentanyl ratiopharm til annen terapi. Dette for å unngå overestimering av den nye analgetikadosen og potensiell overdosering.

Spesielle populasjoner

Eldre pasienter

Eldre pasienter bør observeres nøye, og dosen bør tilpasses individuelt basert på pasientens status (se pkt. 4.4 og 5.2).

Hos opioidnaive eldre pasienter bør behandling kun vurderes dersom fordelene oppveier risikoen. I slike tilfeller skal kun Fentanyl ratiopharm 12 mikrog/time vurderes til oppstart av behandling.

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon bør observeres nøye, og dosen bør tilpasses individuelt basert på pasientens status (se pkt. 4.4 og 5.2).

Hos opioidnaive pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon bør behandling kun vurderes dersom fordelene oppveier risikoen. I slike tilfeller skal kun Fentanyl ratiopharm 12 mikrog/time vurderes til initial behandling.

Pediatrisk populasjon

Barn i alderen 16 år og eldre

Følg dosering for voksne.

Barn i alderen 2-16 år

Fentanyl ratiopharm bør kun gis til opioid-tolerante pediatriske pasienter (fra 2 år til 16 år), som allerede får minst 30 mg perorale morfinekvivalenter daglig. Ved konvertering av pediatriske pasienter fra perorale eller parenterale opioider til Fentanyl ratiopharm, se Ekvivalenstetisk potenskonvertering (tabell 1) og Anbefalt dose av Fentanyl ratiopharm basert på døgndose av peroral morfin (tabell 4).

Tabell 4: Anbefalt dose av Fentanyl ratiopharm for pediatriske pasienter¹ basert på døgndose peroral morfin²

Peroral 24-timers morfin (mg/døgn)	Fentanyl ratiopharm dose (mikrog/t)
30-44	12
45-134	25

¹ Konvertering til doser av Fentanyl ratiopharm over 25 mikrog/time er den samme for pediatriske pasienter som for voksne pasienter (se tabell 2).

² I kliniske studier ble disse døgndosenivåene av peroral morfin brukt som grunnlag for konvertering til fentanyl transdermalt plaster.

I to pediatriske studier ble den nødvendige doseringen fentanyl depotplaster beregnet konservativt: 30 mg til 44 mg døgndose peroral morfin eller en ekvivalent opioid-dose ble erstattet med et fentanyl-plaster på 12 mikrog/time. Man bør merke seg at denne omregningstabellen for barn bare gjelder konvertering fra peroralt morfin (eller tilsvarende doser) til fentanyl-plastre. Omregningstabellen skal ikke brukes til konvertering fra fentanyl-plastre til andre opioider da dette kan føre til overdosering.

Den smertelindrende effekten av den første dosen av Fentanyl ratiopharm depotplaster blir ikke optimal i løpet av de første 24 timene. De 12 første timene etter konvertering til Fentanyl ratiopharm bør pasientene derfor fortsette med den smertelindrende behandlingen de allerede står på. De neste 12 timene bør klinisk behov være avgjørende for bruk av andre analgetika.

Pasientoppfølging anbefales i minst 48 timer etter påbegynt behandling med Fentanyl ratiopharm eller opptitrering av dosen, med tanke på bivirkninger som for eksempel hypoventilering (se pkt. 4.4).

Fentanyl ratiopharm skal ikke brukes til barn under 2 år da sikkerhet og effekt ikke har blitt fastslått.

Dosetitrering og vedlikeholdelsesbehandling hos barn

Fentanyl ratiopharm plaster bør skiftes ut hver 72. time. Dosen bør titreres individuelt inntil en balanse mellom analgetisk effekt og tolerabilitet er oppnådd. Dosen skal ikke økes oftere enn hver 72. time. Dersom det ikke oppnås tilstrekkelig smertelindring med Fentanyl ratiopharm, bør det i tillegg gis morfin eller et annet kortvirkende opioid. Avhengig av behov for annen smertelindring og barnets smertestatus kan det besluttes å øke dosen. Dosejustering foretas i trinn på 12 mikrog/time.

Administrasjonsmåte

Fentanyl ratiopharm er til transdermal bruk.

Fentanyl ratiopharm skal festes på ikke-irriterte og ikke-bestrålte hudområder, på en jevn overflate på overkroppen eller overarmen.

Hos små barn er øvre del av ryggen å foretrekke for å begrense faren for at barnet fjerner depotplasteret.

Hår på applikasjonsstedet (et hudområde uten hår bør foretrekkes) bør klippes (ikke barberes) før depotplasteret festes. Hvis applikasjonsstedet for Fentanyl ratiopharm må rengjøres før depotplasteret festes, bør dette gjøres med rent vann. Såpe, olje, lotion eller andre stoffer som kan irritere huden eller forandre dens egenskaper, bør ikke brukes. Huden skal være helt tørr før plasteret festes.

Depotplastrene bør undersøkes før bruk. Plastre som har blitt klippet i, delt eller skadet, bør ikke brukes.

Fentanyl ratiopharm festes umiddelbart etter at det er tatt ut av den forseglede pakningen. For å ta plasteret ut av beskyttelsesposen, finn perforeringen langs kanten av forseglingen. Brett posen langs perforeringen, og riv deretter forsiktig av. Åpne posen videre langs begge sider ved å bøye posen slik at den åpner seg som en bok. Beskyttelsesfilmen er todelt. Brett plasteret på midten og fjern hver halvdel av beskyttelsesfilmen. Unngå å ta på den klebrige siden av plasteret. Plasteret presses fast til huden med håndflaten i ca. 30 sekunder. Sørg for at plasterets kanter festes godt. Vask deretter hendene med rent vann.

Fentanyl ratiopharm kan bæres kontinuerlig i 72 timer. Et nytt plaster bør festes på et nytt sted på huden etter fjerning av det forrige plasteret. Det bør gå flere dager før et nytt plaster festes på samme hudområde.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Akutt eller postoperativ smerte ettersom dosetitrering ikke er mulig ved korttidsbehandling og fordi alvorlig eller livstruende hypoventilering kan oppstå.

Alvorlig respirasjonsdepresjon.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Pasienter som har opplevd alvorlige bivirkninger skal overvåkes i minst 24 timer etter at Fentanyl ratiopharm-plasteret er fjernet, eller mer dersom kliniske symptomer tilsier det. Dette fordi serumkonsentrasjonen av fentanyl avtar gradvis og er redusert med ca. 50 % etter 20 til 27 timer.

Pasienter og deres pårørende må informeres om at Fentanyl ratiopharm inneholder et virkestoff i en mengde som kan være dødelig, spesielt for et barn. Derfor må de oppbevare alle plastre utilgjengelig for barn, både før og etter bruk.

Ikke klipp i fentanyl-plastrene. Et plaster som er delt, klippet i eller ødelagt på noen måte, må ikke brukes.

På grunn av risiko, inkludert fatalt utfall, forbundet med utilsiktet bruk eller inntak, feilbruk og misbruk, skal pasienter og deres pårørende rådes til å oppbevare Fentanyl ratiopharm på en sikker og trygg plass, utilgjengelig for andre.

Opioid-naive og ikke-opioid-tolerante tilstander

Svært sjeldne tilfeller av signifikant respirasjonsdepresjon og/eller død har forekommet når Fentanyl ratiopharm har blitt brukt som initial opioidbehandling hos opioidnaive pasienter, spesielt hos pasienter med smerte som ikke er kreftrelatert. Alvorlig eller livstruende hypoventilering kan forekomme også ved bruk av laveste dose av Fentanyl ratiopharm som initial behandling hos opioidnaive pasienter, spesielt hos eldre eller pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon. Tendensen til toleranseutvikling varierer mye mellom individer. Det anbefales at Fentanyl ratiopharm brukes hos pasienter med påvist opioidtoleranse (se pkt. 4.2).

Respirasjonsdepresjon

Noen pasienter kan oppleve uttalt respirasjonsdepresjon med Fentanyl ratiopharm. Pasientene må observeres med tanke på slike effekter. Respirasjonsdepresjonen kan vedvare etter fjerning av Fentanyl ratiopharm-plasteret. Forekomsten av respirasjonsdepresjon øker med økende dose av Fentanyl ratiopharm (se pkt. 4.9).

Opioider kan forårsake søvnrelaterte pusteforstyrrelser, inkludert sentral søvnapné (CSA) og søvnrelatert hypoksi. Opioidbruk øker risikoen for CSA på en doseavhengig måte. Hos pasienter med

CSA bør det vurderes å redusere totaldosen av opioider

Risiko ved samtidig bruk av legemidler som hemmer sentralnervesystemet, inkludert sedativa som benzodiazepiner eller beslektede legemidler, alkohol og narkotiske legemidler med hemmende effekt på sentralnervesystemet

Samtidig bruk av Fentanyl ratiopharm og sedativa, som benzodiazepiner eller beslektede legemidler, alkohol eller narkotiske legemidler med hemmende effekt på sentralnervesystemet kan føre til sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og dødsfall. Derfor bør samtidig forskrivning av sedativa være forbeholdt pasienter der andre behandlingsalternativer ikke er mulig. Dersom Fentanyl ratiopharm blir forskrevet samtidig med sedativa, bør laveste effektive dose og kortest mulig behandlingstid benyttes. Pasientene skal overvåkes nøye for tegn og symptomer på respirasjonsdepresjon og sedasjon. I den forbindelse anbefales det sterkt å gjøre pasienter og deres omsorgspersoner oppmerksom på disse symptomene (se pkt. 4.5).

Kronisk lungesykdom

Fentanyl ratiopharm kan gi mer alvorlige bivirkninger hos pasienter med kronisk obstruktiv eller annen lungesykdom. Hos slike pasienter kan opioider redusere respirasjonsevnen og øke luftveismotstanden.

Effekt og toleranse ved langtidsbruk

Hos alle pasienter kan toleranse overfor de analgetiske effektene, hyperalgesi og fysisk og psykisk avhengighet utvikles ved gjentatt bruk av opioider, mens ufullstendig toleranse utvikles overfor enkelte bivirkninger, som opioidindusert forstoppelse. Særlig hos pasienter med kronisk smerte som ikke er kreftrelatert, er det rapportert utilstrekkelig lindring av smerteintensitet ved kontinuerlig langtidsbruk av opioidbehandling. I løpet av behandlingen bør det være hyppig kontakt mellom legen og pasienten for å evaluere behovet for vedvarende behandling (se pkt. 4.2). Når det fastslås at fortsatt behandling ikke vil ha effekt, skal det foretas gradvis nedtitrering for å unngå seponeringssymptomer.

Fentanyl ratiopharm skal ikke seponeres brått hos pasienter som er fysisk avhengige av opioider. Legemiddelseponeringssyndrom kan oppstå ved brå seponering av behandling eller dosereduksjon. Det har vært rapporter om at rask nedtrapping av Fentanyl ratiopharm hos pasienter som er fysisk avhengige av opioider kan medføre alvorlige seponeringssymptomer og ukontrollerte smerter (se pkt. 4.2 og 4.8). Når en pasient ikke lenger trenger behandling, anbefales det å trappe dosen gradvis ned for å minimere seponeringssymptomer. Nedtrapping fra en høy dose kan ta uker til måneder. Opioidseponeringssyndromet kjennetegnes med noen eller alle av følgende: rastløshet, lakrimasjon, rhinoré, gjesping, perspirasjon, frysninger, myalgi, mydriasis og palpitasjoner. Andre symptomer kan også oppstå, inkludert irritabilitet, uro, angst, hyperkinesi, tremor, svakhet, insomni, anoreksi, abdominale kramper, kvalme, oppkast, diaré, økt blodtrykk, økt respirasjonsfrekvens og økt hjerterefrekvens.

Problematisk opioidbruk (misbruk og avhengighet)

Gjentatt bruk av Fentanyl ratiopharm kan medføre problematisk opioidbruk (Opioid use disorder, OUD). En høyere dose og lengre varighet av opioidbehandlingen kan øke risikoen for å utvikle OUD. Misbruk eller feilbruk av Fentanyl ratiopharm kan føre til overdosering og/eller død. Risikoen for utvikling av OUD er økt hos pasienter med personlig eller familieanamnese (foreldre eller søsken) med stoffmisbruk (inkludert alkoholmisbruk), hos tobakksbrukere og hos pasienter med personlig anamnese med andre sinnslidelser (f.eks. alvorlig depresjon, angst og personlighetsforstyrrelser).

Før og i løpet av behandlingen med Fentanyl ratiopharm, bør det avtales behandlingsmål og en seponeringsplan med pasienten (se pkt. 4.2). Før og i løpet av behandlingen bør pasienten også bli informert om risikoene for og tegnene på OUD. Hvis disse tegnene forekommer, skal pasienter bli rådet til å ta kontakt med legen sin.

Pasienter som behandles med opioide legemidler skal overvåkes for tegn på OUD, slik som legemiddelsøkende atferd (f.eks. for tidlig forespørsel om påfyll), spesielt pasienter med økt risiko. Dette omfatter gjennomgang av samtidig bruk av opioider og psykoaktive legemidler (slik som benzodiazepiner). Hos pasienter med tegn og symptomer på OUD bør det vurderes å konsultere en

spesialist på stoffavhengighet. Dersom opioidet skal seponeres (se pkt. 4.4).

Sentralnervøse tilstander, inkludert økt intrakranielt trykk

Fentanyl ratiopharm bør brukes med forsiktighet hos pasienter som kan være spesielt følsomme for den intrakranielle effekten av CO₂-retensjon, eksempelvis ved tegn på økt intrakranielt trykk, nedsatt bevissthet eller koma. Fentanyl ratiopharm bør brukes med forsiktighet hos pasienter med hjernetumor.

Hjertesykdom

Fentanyl kan gi bradykardi og bør derfor administreres med forsiktighet til pasienter med bradyarytmi.

Hypotensjon

Opioider kan forårsake hypotensjon, spesielt hos pasienter med akutt hypovolemi. Underliggende symptomatisk hypotensjon og/eller hypovolemi bør korrigeres før behandling med fentanyl depotplastre startes.

Nedsatt leverfunksjon

Da fentanyl metaboliseres til inaktive metabolitter i lever, kan nedsatt leverfunksjon forsinke eliminasjonen. Hvis pasienter med nedsatt leverfunksjon får Fentanyl ratiopharm, bør de observeres nøye for symptomer på fentanyltoksisitet, og Fentanyl ratiopharm-dosen reduseres hvis nødvendig (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Selv om nedsatt nyrefunksjon ikke forventes å påvirke eliminasjon av fentanyl i klinisk relevant grad, bør det utvises forsiktighet da fentanyls farmakokinetikk ikke er undersøkt i denne pasientpopulasjonen (se pkt. 5.2). Behandling skal kun overveies dersom nytten oppveier risikoen. Hvis pasienter med nedsatt nyrefunksjon får Fentanyl ratiopharm, bør de observeres nøye for symptomer på fentanyltoksisitet, og dosen reduseres hvis nødvendig. Ytterligere restriksjoner kan gjelde for opioidnaive pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Feber/påføring av ekstern varme

Fentanylkonsentrasjonen kan øke dersom hudtemperaturen øker (se pkt. 5.2). Pasienter med feber bør derfor monitoreres med tanke på opioide bivirkninger, og dosen av Fentanyl ratiopharm bør justeres hvis nødvendig. Det er mulighet for en temperaturavhengig økning av frisatt fentanyl fra plasteret, noe som kan resultere i overdosering og død.

Alle pasienter bør rådes til å unngå at applikasjonsstedet for Fentanyl ratiopharm utsettes for kontakt med eksterne varmekilder som varmeputer, varmelaken, oppvarmet vannseng, varmelampe eller solarium, soling, varmeflaske, lange varme bad, badstue eller varme boblebad.

Serotonergt syndrom

Det bør utvises forsiktighet når Fentanyl ratiopharm gis samtidig med legemidler som påvirker serotonerge neurotransmittersystemer.

Utvikling av potensielt livstruende serotonergt syndrom kan forekomme ved samtidig bruk av serotonerge legemidler, som selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) eller serotonin-noradrenalinreopptakshemmere (SNRI), og legemidler som hemmer metabolisme av serotonin (inkludert monoaminoksidase [MAO]-hemmere). Dette kan oppstå ved bruk av anbefalt dose (se pkt. 4.5).

Serotonergt syndrom kan omfatte endringer i sinnstilstand (f.eks. uro, hallusinasjoner, koma), autonom ustabilitet (f.eks. takykardi, labilt blodtrykk, hypertermi), nevromuskulære forstyrrelser (f.eks. hyperrefleksi, koordinasjonsvansker, rigiditet) og/eller gastrointestinale symptomer (f.eks. kvalme, oppkast, diaré).

Ved mistanke om serotonergt syndrom bør behandling med Fentanyl ratiopharm seponeres.

Interaksjoner med andre legemidler

CYP3A4-hemmere

Samtidig bruk av Fentanyl ratiopharm og cytokrom P450 3A4 (CYP3A4)-hemmere kan medføre en økning i plasmakonsentrasjon av fentanyl. Dette kan medføre økning i, eller forlengelse av, både den terapeutiske effekten og bivirkninger av fentanyl, og igjen føre til alvorlig respirasjonsdepresjon. Samtidig bruk av Fentanyl ratiopharm og CYP3A4-hemmere er derfor ikke anbefalt med mindre fordelene oppveier den økte risikoen for bivirkninger. Generelt bør en pasient vente 2 dager etter seponering av behandling med en CYP3A4-hemmer før bruk av første Fentanyl ratiopharm-plaster. Varigheten av hemmingen varierer imidlertid, og for noen CYP3A4-hemmere med lang halveringstid, som amiodaron, eller for tidsavhengige hemmere som erytromycin, idelalisib, nikardipin og ritonavir, kan det være nødvendig med en lengre periode. Preparatomtalen til CYP3A4-hemmeren skal derfor konsulteres for virkestoffets halveringstid og varighet av den hemmende effekten, før bruk av første Fentanyl ratiopharm-plaster. En pasient som behandles med Fentanyl ratiopharm, bør vente minst 1 uke etter fjerning av siste plaster før oppstart av behandling med en CYP3A4-hemmer. Dersom samtidig bruk av Fentanyl ratiopharm og en CYP3A4-hemmer ikke kan unngås, kreves nøye monitorering for tegn eller symptomer på økning i, eller forlengelse av, terapeutisk effekt og bivirkninger av fentanyl (særlig respirasjonsdepresjon), og Fentanyl ratiopharm-dosen skal reduseres eller avbrytes hvis nødvendig (se pkt. 4.5).

Utsiktet eksponering ved overføring av plaster

Utsiktet overføring av et fentanylplaster til huden til en som ikke bruker slike plastre (særlig et barn), ved deling av seng eller tett fysisk kontakt med en plasterbruker, kan medføre opioidoverdosering hos ikke-brukeren. Pasienter bør informeres om at dersom utsiktet plasteroverføring finner sted, skal det overførte plasteret omgående fjernes fra huden til ikke-brukeren (se pkt. 4.9).

Bruk hos eldre pasienter

Data fra studier med intravenøs fentanyl tyder på at eldre pasienter kan ha redusert clearance og forlenget halveringstid og kan være mer følsomme overfor virkestoffet enn yngre pasienter. Dersom eldre pasienter får Fentanyl ratiopharm, bør de observeres nøye for tegn på fentanyltoksisitet, og dosen reduseres om nødvendig (se pkt. 5.2).

Mage-tarmkanalen

Opioider øker tonus og reduserer peristaltiske kontraksjoner i glatt muskulatur i mage-tarmkanalen. Påfølgende forlenget passasjetid gjennom mage-tarmkanalen kan bidra til den forstoppende effekten til fentanyl. Pasienter bør rådes til å ta forholdsregler for å forebygge forstoppelse, og profylaktisk bruk av laksantia bør vurderes. Det bør utvises ekstra forsiktighet hos pasienter med kronisk forstoppelse. Ved bekreftet eller mistenkt paralytisk ileus bør behandling med Fentanyl ratiopharm seponeres.

Pasienter med myasthenia gravis

Ikke-epileptiske (myo)klone reaksjoner kan forekomme. Forsiktighet bør utvises ved behandling av pasienter med myasthenia gravis.

Samtidig bruk av partielle opioidagonister/-antagonister

Samtidig bruk av buprenorfin, nalbufin eller pentazocin er ikke anbefalt (se pkt. 4.5).

Pediatrisk populasjon

Fentanyl ratiopharm bør ikke gis til opioidnaive pediatriske pasienter (se pkt. 4.2). Alvorlig eller livstruende hypoventilering kan potensielt oppstå uavhengig av dose av Fentanyl ratiopharm-plaster.

Transdermalt fentanyl er ikke studert hos barn under 2 år. Fentanyl ratiopharm depotplaster bør kun gis til opioidtolerante barn som er 2 år eller eldre (se pkt. 4.2).

Vær påpasselig med valg av applikasjonssted for Fentanyl ratiopharm for å forhindre at barn bruker eller spiser plasteret (se pkt. 4.2 og pkt. 6.6). Følg nøye med på at plasteret sitter som det skal og ikke faller av.

Opioidindusert hyperalgesi

Opioidindusert hyperalgesi (OIH) er en paradoksall respons på et opioid, hvor det er en økning i smerteopplevelse til tross for stabil eller økt opioideksponering. Det er forskjellig fra toleranse, hvor høyere opioiddoser er nødvendig for å oppnå samme analgetiske effekt eller behandle tilbakevendende smerter. OIH kan manifesteres som økt smertenivå, mer generaliserte smerter (dvs. mindre fokale) eller smerter som følge av ordinære (dvs. ikke smertefulle) stimuli (allodyn) uten tegn på sykdomsprogresjon. Ved mistanke om OIH skal opioiddosen reduseres eller nedtrappes, hvis mulig.

Doping

Bruk av fentanylplastre kan føre til positiv dopingtest. Bruk av fentanylplastre som dopingmiddel kan være helsefarlig.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakodynamisk-relaterte interaksjoner

Sentraltvirkende legemidler/legemidler som hemmer sentralnervesystemet, inkludert alkohol og narkotiske legemidler med hemmende effekt på sentralnervesystemet

Samtidig bruk av Fentanyl ratiopharm og andre legemidler som hemmer sentralnervesystemet (inkludert benzodiaziner og andre sedativa, hypnotika, opioider, generelle anestetika, fentiaziner, beroligende midler, sederende antihistaminer, alkohol og narkotiske legemidler med hemmende effekt på sentralnervesystemet), muskelrelaksantia og gabapentinoider (gabapentin og pregabalin) kan medføre respirasjonsdepresjon, hypotensjon og dyp sedasjon, koma eller død. Samtidig forskrivning av legemidler som hemmer sentralnervesystemet og Fentanyl ratiopharm skal forbeholdes pasienter hvor alternativ behandling ikke er mulig. Samtidig bruk av disse legemidlene og Fentanyl ratiopharm krever nøye monitorering og observasjon.

Dosen og varigheten ved samtidig bruk bør begrenses (se pkt. 4.4).

Monoaminoksidasehemmere (MAOI)

Fentanyl ratiopharm anbefales ikke til pasienter som trenger samtidig behandling med en MAO-hemmer. Alvorlige og uforutsigbare interaksjoner med MAO-hemmere som innebærer en potensering av opiate eller serotonerge effekter har blitt rapportert. Derfor bør Fentanyl ratiopharm ikke brukes de første 14 dagene etter at behandling med en MAO-hemmer er avsluttet.

Serotoninerge legemidler

Samtidig bruk av fentanyl og et serotoninergt legemiddel, som en selektiv serotoninreopptaks-hemmer (SSRI), en serotonin-noradrenalinreopptakshemmer (SNRI) eller en monoaminoksidase (MAO)-hemmer, kan øke risikoen for serotonergt syndrom, en potensielt livstruende tilstand. Samtidig bruk krever forsiktighet. Pasienter skal observeres nøye, spesielt ved behandlingsstart og dosejustering (se pkt. 4.4).

Samtidig bruk av blandede opioidagonister/antagonister

Samtidig bruk av buprenorfin, nalbufin eller pentazocin anbefales ikke. De har høy affinitet til opioidreseptorer med relativt lav egenaktivitet og antagoniserer derfor delvis den analgetiske effekten til fentanyl og kan forårsake abstinenssymptomer hos opioidavhengige pasienter (se pkt. 4.4).

Farmakokinetisk-relaterte interaksjoner

Cytokrom P450 3A4 (CYP 3A4)-hemmere

Fentanyl er et virkestoff med høy clearance, som blir hurtig og i høy grad metabolisert, hovedsakelig av CYP3A4.

Samtidig bruk av Fentanyl ratiopharm og cytokrom P450 3A4 (CYP3A4)-hemmere kan medføre en økning i plasmakonsentrasjon av fentanyl. Dette kan medføre økning i, eller forlengelse av, både den terapeutiske effekten og bivirkninger av fentanyl, og igjen føre til alvorlig respirasjonsdepresjon. Graden av interaksjon med sterke CYP3A4-hemmere forventes å være større enn med svake eller moderate CYP3A4-hemmere. Tilfeller av alvorlig respirasjonsdepresjon etter samtidig bruk av

CYP3A4-hemmere og transdermal fentanyl er rapportert, inkludert et dødsfall etter samtidig bruk av en moderat CYP3A4-hemmer. Samtidig bruk av CYP3A4-hemmere og Fentanyl ratiopharm er ikke anbefalt, med mindre pasienten monitoreres nøye (se pkt. 4.4). Eksempler på virkestoffer som kan øke fentanylkonsentrasjonen, omfatter: amiodaron, cimetidin, klaritromycin, diltiazem, erytromycin, flukonazol, itraconazol, ketokonazol, nefazodon, ritonavir, verapamil og vorikonazol (denne listen er ikke uttømmende). Etter samtidig bruk av svake, moderate eller sterke CYP3A4-hemmere og korttidsbruk av intravenøs fentanyl, var reduksjonen i fentanyls clearance vanligvis $\leq 25\%$, men med ritonavir (en sterk CYP3A4-hemmer) ble fentanyls clearance redusert gjennomsnittlig med 67 %. Graden av interaksjon mellom CYP3A4-hemmere og langtidsbruk av transdermal fentanyl er ikke kjent, men kan være større enn med intravenøs korttidsbruk.

Cytokrom P450 3A4 (CYP3A4)-induktorer

Samtidig bruk av transdermal fentanyl og CYP3A4-induktorer kan medføre redusert plasmakonsentrasjon av fentanyl og redusert terapeutisk effekt. Forsiktighet bør utvises ved samtidig bruk av CYP3A4-induktorer og Fentanyl ratiopharm. Det kan være nødvendig å øke dosen av Fentanyl ratiopharm eller bytte til et annet analgetisk virkestoff. En reduksjon av fentanyldosen og grundig monitorering er nødvendig dersom seponering av samtidig behandling med en CYP3A4-induktor forventes. Den induserende effekten vil gradvis avta og kunne medføre økt plasmakonsentrasjon av fentanyl, som kan gi økt eller forlenget terapeutisk effekt og bivirkninger, og forårsake alvorlig respirasjonsdepresjon. I slike situasjoner kreves nøye monitorering til stabile legemiddeleffekter oppnås. Eksempler på virkestoffer som kan redusere plasmakonsentrasjon av fentanyl omfatter: karbamazepin, fenobarbital, fenytoin og rifampicin (denne listen er ikke uttømmende).

Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av fentanylplastre hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Risikoen for mennesker er ukjent, selv om det er vist at fentanyl som intravenøst anestetikum passerer placenta ved graviditet hos mennesker. Neonatalt abstinenssyndrom hos nyfødte er rapportert etter maternal langtidsbruk av Fentanyl ratiopharm under graviditeten. Fentanyl ratiopharm skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig.

Bruk av Fentanyl ratiopharm under fødsel er ikke anbefalt da det ikke skal brukes til behandling av akutte eller postoperative smerter (se pkt. 4.3). Fentanyl passerer dessuten placenta, og bruk av Fentanyl ratiopharm under fødsel kan forårsake respirasjonsdepresjon hos det nyfødte barnet.

Amming

Fentanyl skilles ut i morsmelk hos mennesker og kan forårsake sedasjon/respirasjonsdepresjon hos spedbarn som ammes. Amming bør derfor opphøre under behandling med Fentanyl ratiopharm og i minst 72 timer etter at depotplasteret er fjernet.

Fertilitet

Det foreligger ingen kliniske data vedrørende effekter av fentanyl på fertilitet. Noen rottestudier har vist redusert fertilitet og økt embryomortalitet ved maternaltoksiske doser (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Fentanyl ratiopharm kan nedsette den mentale og/eller den fysiske evnen som kreves for å utføre risikofylte oppgaver som å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sikkerheten til fentanyl depotplastre ble evaluert hos 1565 voksne og 289 barn som deltok i 11 kliniske studier (1 dobbeltblind, placebokontrollert, 7 åpne med aktiv kontroll, og 3 åpne uten kontroll) brukt til behandling av kronisk malign eller ikke-malign smerte. Disse personene fikk minst én dose med fentanyl depotplaster og genererte sikkerhetsdata. Basert på samlede sikkerhetsdata fra disse kliniske studiene var de mest vanlig rapporterte (dvs. ≥ 10 % insidens) bivirkningene: kvalme (35,7 %) oppkast (23,2 %), obstipasjon (23,1 %), somnolens (15,0 %), svimmelhet (13,1 %) og hodepine (11,8 %).

Bivirkninger rapportert ved bruk av fentanyl depotplaster i disse kliniske studiene, inkludert bivirkningene nevnt ovenfor, og etter markedsføring er listet opp i tabell 5 nedenfor.

Bivirkningene er fordelt i frekvensgrupper basert på følgende termer:

Svært vanlige ($\geq 1/10$), Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), Mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), og Ikke kjent (kan ikke anslås ut i fra tilgjengelige data). Bivirkninger er presentert etter organklassesystem og synkende alvorlighetsgrad innenfor hver frekvensgruppering.

Tabell 5: Bivirkninger hos voksne og pediatriske pasienter					
Organ- klassesystem	Frekvensgruppe				
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet		Hypersensitivitet			Anafylaktisk sjokk, anafylaktisk reaksjon, anafylaktoid reaksjon
Endokrine sykdommer					Androgen- mangel
Stoffskifte- og ernærings- betingede		Anoreksi			
Psykiatriske lidelser		Søvnløshet, depresjon, angst, forvirring, hallusinasjoner	Agitasjon, desorientering, euforisk sinnstilstand		Avhengighet Delirium
Nevrologiske sykdommer	Somnolens, svimmelhet, hodepine	Skjelving, parestesier	Hypoestesi, kramper (inkludert kloniske kramper og grand mal kramper), amnesi, nedsatt bevissthetsnivå, tap av		
Øyesykdommer			Tåkesyn	Miose	

Sykdommer i øre og labyrint		Vertigo			
Hjertesykdommer		Palpitasjoner, takykardi	Bradykardi, cyanose		
Karsykdommer		Hypertensjon	Hypotensjon		
Sykdommer i respirasjon-sorganer, thorax og mediastinum		Dyspné	Respirasjons-depresjon, pusteproblemer	Apné, hypo-ventilering	Bradypné
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme, oppkast, obstipasjon	Diaré, munntørhet, abdominalsmerter, smerter i øvre abdomen, dyspepsi	Ileus Dysfagi	Subileus	
Hud- og underhuds-sykdommer		Hyperhidrose, kløe, utslett, erytem	Eksem, allergisk dermatitt, hudsykdommer, dermatitt, kontaktdermatitt		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Muskelspasmer	Muskelrykninger		
Sykdommer i nyre og urinveier		Urinretensjon			
Sykdommer i kjønnsorganer og brystsykdommer			Erekttil dysfunksjon, seksuell dysfunksjon		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons-stedet		Fatigue (tretthet), perifere ødemer, asteni, utilpasshet, kuldefølelse	Reaksjoner på applikasjons-stedet, influensa-lignende sykdom, følelse av endret kropps-temperatur, overfølsomhet på applikasjons-stedet, abstinens-symptomer, feber*	Dermatitt på applikasjons-stedet, eksem på applikasjons-stedet	Legemiddelavhengighet

* tildelt frekvens (mindre vanlig) er basert på analyse av insidens med kun voksne og pедиатriske forsøkspersoner i kliniske studier med ikke kreftrelatert smerte.

Pediatrisk populasjon

Sikkerheten til fentanyl depotplaster ble evaluert hos 289 pediatriske forsøkspersoner (< 18 år) som deltok i 3 kliniske studier med behandling av kronisk eller kontinuerlig malign eller ikke-malign smerte. Disse personene tok minst 1 dose fentanyl depotplaster og genererte sikkerhetsdata (se pkt. 5.1).

Sikkerhetsprofilen hos barn og ungdom behandlet med fentanyl depotplaster var liknende den som ble observert hos voksne. Ingen risiko ble identifisert i den pediatriske populasjonen utover den som forventes når opioider brukes til å lindre smerte ved alvorlig sykdom. Det synes ikke å være noen spesifikk risiko forbundet med pediatrisk bruk av fentanyl depotplaster hos barn ned til 2 år når det brukes som anvist.

Basert på samlede sikkerhetsdata fra disse 3 kliniske studiene hos pediatriske forsøkspersoner var de mest vanlig rapporterte (dvs. ≥ 10 % insidens) bivirkningene: oppkast (33,9 %), kvalme (23,5 %), hodepine (16,3 %), obstipasjon (13,5 %), diaré (12,8 %) og pruritus (12,8 %).

Toleranse

Toleranse kan utvikles ved gjentatt bruk.

Legemiddelavhengighet

Gjentatt bruk av Fentanyl ratiopharm kan føre til legemiddelavhengighet, selv ved terapeutiske doser. Risikoen for legemiddelavhengighet kan variere ut fra en pasients individuelle risikofaktorer, dosering og varigheten av opioidbehandlingen (se pkt. 4.4).

Opioidabstinenssymptomer (som kvalme, oppkast, diaré, angst og skjelving) kan opptre hos noen pasienter når de konverteres fra tidligere opioidbehandling til Fentanyl ratiopharm, eller hvis plutselig stoppes (se pkt. 4.2 og 4.4).

Svært sjeldne tilfeller av neonatal abstinenssyndrom er rapportert hos nyfødte der moren brukte fentanylplaster i lang tid under graviditeten (se pkt. 4.6).

Tilfeller av serotonergt syndrom er rapportert når fentanyl ble gitt samtidig med svært serotoninerge legemidler (se pkt. 4.4 og 4.5).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer og tegn

Overdosering med fentanyl manifesteres ved økt farmakologisk aktivitet. Den mest alvorlige effekten er respirasjonsdepresjon. Toksisk leukoencefalopati er også observert med overdosering av fentanyl.

Behandling

Ved respirasjonsdepresjon skal man umiddelbart fjerne Fentanyl ratiopharm-plasteret og fysisk eller verbalt stimulere pasienten. Dette kan følges opp med administrering av en spesifikk opioidantagonist slik som nalokson. Respirasjonsdepresjon som følge av overdosering kan vare lengre enn effekten av opioidantagonisten. Intervallet mellom intravenøse doser av antagonist bør velges nøye på grunn av mulighet for renarkotisering etter at depotplasteret er fjernet; gjentatte injeksjoner eller kontinuerlig infusjon av nalokson kan bli nødvendig. Reversering av den narkotiske effekten kan utløse akutt smerte og frigjøring av katekolaminer.

Hvis den kliniske situasjonen tilsier det, bør frie luftveier sikres og vedlikeholdes, potensielt ved kunstig ventilasjon, om nødvendig med intubering, og oksygen bør administreres og respirasjonen

kontrolleres og assisteres etter forholdene. Adekvat kroppstemperatur og væskeinntak bør vedlikeholdes.

Hypovolemi bør vurderes ved forekomst av alvorlig eller vedvarende hypotensjon og tilstanden bør håndteres med passende parenteral væskebehandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Analgetika, opioider, fenylylpiperidinderivater. ATC-kode: N02A B03.

Virkningsmekanisme

Fentanyl er et opioidanalgetikum som hovedsakelig interagerer med opioide μ -reseptorer. Primær terapeutisk respons er analgetisk og sedativ effekt.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet til transdermal fentanyl plaster ble evaluert i 3 åpne studier hos 289 pediatriske forsøkspersoner med kroniske smerter, i alderen 2 til 17 år. Åtti av barna var i alderen 2 til 6 år. Av de 289 forsøkspersonene som ble inkludert i disse 3 studiene, startet 110 behandling med fentanyl depotplaster i en dose på 12 mikrog/time. Av disse 110 pasientene hadde 23 (20,9 %) tidligere fått <30 mg perorale morfinekvivalenter/døgn, 66 (60,0 %) hadde fått 30 til 44 mg perorale morfinekvivalenter/døgn og 12 (10,9 %) hadde fått minst 45 mg perorale morfinekvivalenter/døgn (data ikke tilgjengelig for 9 [8,2 %] forsøkspersoner). Startdoser på 25 mikrog/time eller mer ble brukt av de resterende 179 forsøkspersonene, hvorav 174 (97,2 %) hadde stått på opioiddoser på minst 45 mg perorale morfinekvivalenter/døgn. Blant de resterende 5 forsøkspersonene med en startdose på minst 25 mikrog/time som tidligere opioiddoser <45 mg perorale morfinekvivalenter/døgn, hadde 1 (0,6 %) tidligere fått <30 mg perorale morfinekvivalenter/døgn, og 4 (2,2 %) hadde fått 30 til 44 mg perorale morfinekvivalenter/døgn (se pkt. 4.8).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Fentanyl depotplaster gir kontinuerlig systemisk frisetting av fentanyl i en 72 timers applikasjonsperiode. Etter applikasjon av et fentanyl-plaster absorberer huden under systemet fentanyl, og et lager av fentanyl dannes i de øvre hudlag. Fentanyl blir deretter tilgjengelig i systemisk sirkulasjon. Polymermatriksen og diffusjon av fentanyl gjennom hudlagene holder frisettingshastigheten relativt konstant. Konsentrasjonsgradienten mellom systemet og den lavere konsentrasjonen i huden driver legemiddelfrisettingen. Gjennomsnittlig biotilgjengelighet av fentanyl etter applikasjon av depotplaster er 92 %.

Etter første applikasjon av fentanyl depotplaster øker serumkonsentrasjonen av fentanyl gradvis, og jevnes vanligvis ut etter 12-24 timer. Deretter holder den seg relativt konstant resten av 72-timersperioden. Ved slutten av den andre 72-timers applikasjonen oppnås en "steady-state" serumkonsentrasjon, som opprettholdes gjennom de senere plasterperiodene ved bruk av samme plasterstørrelse. Grunnet akkumulering er AUC- og C_{max} -verdiene i et doseringsintervall ved "steady-state" omtrent 40 % høyere enn etter en enkeltapplikasjon. Pasienter oppnår og opprettholder en "steady-state" serumkonsentrasjon som bestemmes av individuell variasjon i hudpermeabilitet og fentanylclearance. Det er observert stor grad av interindividuell variasjon i plasmakonsentrasjon.

En farmakokinetisk modell tyder på at serumkonsentrasjonen av fentanyl kan øke med 14 % (variasjonsbredde 0-26 %) hvis et nytt plaster settes på etter 24 timer istedenfor etter 72 timers bruk som anbefalt.

Økt hudtemperatur kan øke absorpsjonen av transdermalt tilført fentanyl (se pkt. 4.4). En økning i hudtemperaturen ved bruk av en varmepute på lav innstilling over fentanyl-plasteret de første

10 timene av en enkeltapplikasjon økte gjennomsnittlig AUC-verdi for fentanyl 2,2 ganger og gjennomsnittlig konsentrasjon på slutten av varmebruken med 61 %.

Distribusjon

Fentanyl distribueres raskt til ulike vev og organer, som det store distribusjonsvolumet (3 til 10 l/kg etter intravenøs dosering hos pasienter) viser. Fentanyl akkumuleres i muskler og fett og frisettes langsomt til blodet.

I en studie med kreftpasienter behandlet med transdermal fentanyl, var plasmaproteinbindingen gjennomsnittlig 95 % (variasjonsbredde 77-100 %). Fentanyl passerer lett blod-hjernebarrieren. Det passerer også placenta og skilles ut i morsmelk.

Biotransformasjon:

Fentanyl er et virkestoff med høy clearance, som metaboliseres raskt og i stor grad, hovedsakelig av CYP3A4 i leveren. Hovedmetabolitten, norfentanyl og andre metabolitter er inaktive. Huden ser ikke ut til å metabolisere fentanyl som opptas transdermalt. Dette ble vist i en analyse med humane keratinocytter, og i kliniske studier hvor 92 % av dosen som ble levert fra systemet ble registrert som uforandret fentanyl i systemisk sirkulasjon.

Eliminasjon

Etter en 72-timers applikasjon av depotplaster er gjennomsnittlig halveringstid for fentanyl 20-27 timer. Som følge av fortsatt absorpsjon av fentanyl fra hudlageret etter fjerning av depotplasteret, er fentanyls halveringstid etter transdermal administrering ca. 2-3 ganger lengre enn etter intravenøs administrering.

Etter intravenøs administrering var fentanyls gjennomsnittlige clearance på tvers av studier vanligvis mellom 34 og 66 l/time.

Innen 72 timer etter intravenøs administrering av fentanyl skilles ca. 75 % av dosen ut i urinen og ca. 9 % av dosen i feces. Utskillelse er hovedsakelig som metabolitter, med mindre enn 10 % av dosen utskilt som uforandret virkestoff.

Linearitet/ikke-linearitet

Serumkonsentrasjonen av fentanyl som oppnås er proporsjonal med fentanylplasterets størrelse. Farmakokinetikken til transdermal fentanyl endres ikke ved gjentatt applikasjon.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Det er stor interindividuell variasjon i fentanyls farmakokinetikk, i forholdet mellom fentanylkonsentrasjon, terapeutisk effekt og bivirkninger samt i opioidtoleranse. Laveste effektive fentanylkonsentrasjon avhenger av smerteintensitet og tidligere bruk av opioidbehandling. Både laveste effektive konsentrasjon og toksisk konsentrasjon øker ved toleranse. Et optimalt terapeutisk konsentrasjonsområde for fentanyl kan derfor ikke fastslås. Justering av individuell fentanyldose skal baseres på pasientens respons og toleransenivå. Det må tas hensyn til en forsinkelse på 12 til 24 timer etter applikasjon av første depotplaster og etter en doseøkning.

Spesielle populasjoner

Eldre

Data fra studier med intravenøs fentanyl tyder på at eldre pasienter kan ha redusert clearance og forlenget halveringstid og kan være mer følsomme overfor legemidlet enn yngre pasienter. I en studie gjennomført med fentanyl-plastre hadde friske eldre forsøkspersoner en farmakokinetikk som ikke skilte seg signifikant fra den hos friske unge forsøkspersoner, selv om maksimal serumkonsentrasjon tenderte til å være lavere, og gjennomsnittlig halveringstid var forlenget til ca. 34 timer. Eldre pasienter bør observeres nøye for tegn på fentanyltoksisitet, og dosen reduseres om nødvendig (se pkt. 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

Effekten av nedsatt nyrefunksjon på farmakokinetikken til fentanyl forventes å være begrenset da urinutskillelse av uforandret fentanyl er mindre enn 10 % og ingen kjente aktive metabolitter elimineres via nyrene. Det bør imidlertid utvises forsiktighet da effekten av nedsatt nyrefunksjon på farmakokinetikken til fentanyl ikke er undersøkt (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Pasienter med nedsatt leverfunksjon bør observeres nøye for tegn på fentanyltoksisitet og Fentanyl ratiopharm-dosen reduseres om nødvendig (se pkt. 4.4). Data fra forsøkspersoner med kirrhose og simulerte data for forsøkspersoner med ulik grad av nedsatt leverfunksjon behandlet med transdermal fentanyl, tyder på at fentanylkonsentrasjonen kan være økt og fentanylclearance kan være redusert sammenlignet med forsøkspersoner med normal leverfunksjon. Simuleringene tyder på at AUC ved "steady-state" hos pasienter med Child-Pugh grad B leversykdom (Child-Pugh skår = 8) vil være ca. 1,36 ganger større sammenlignet med hos pasienter med normal leverfunksjon (grad A; Child-Pugh skår = 5,5). For pasienter med grad C leversykdom (Child-Pugh skår = 12,5) tyder resultatene på at fentanylkonsentrasjonen akkumuleres ved hver administrering, noe som medfører at disse pasientene har ca. 3,72 ganger større AUC ved "steady-state".

Pediatrisk populasjon

Fentanylkonsentrasjoner ble målt hos mer enn 250 barn i alderen 2 til 17 år som fikk applisert fentanyl depotplaster i doseområdet 12,5 til 300 mikrog/time. Når man justerer for kroppsvekt synes clearance (l/time/kg) å være ca. 80 % høyere hos barn i alderen 2 til 5 år og 25 % høyere hos barn i alderen 6 til 10 år, sammenlignet med barn i alderen 11 til 16 år som forventes å ha tilsvarende clearance som voksne. Disse funnene er tatt i betraktning ved bestemmelse av doseringsanbefalinger for pediatriske pasienter (se pkt. 4.2 og 4.4).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitetstester ved gjentatt dosering.

Standard studier av reproduksjons- og utviklingstoksisitet har blitt utført ved parenteral administrering av fentanyl. I en rottestudie påvirket ikke fentanyl fertilitet hos hanner. Noen studier med hunnrotter viste redusert fertilitet og økt embryomortalitet.

Effekter på embryo skyldtes maternal toksisitet og ikke direkte effekter av virkestoffet på embryo i utvikling. Det var ingen holdepunkter for teratogene effekter i studier med to arter (rotter og kaniner). I en studie av pre- og postnatal utvikling var overlevelsen hos avkom signifikant redusert ved doser som ga noe redusert maternal vekt. Denne effekten kan enten skyldes endret maternal omsorg eller en direkte effekt av fentanyl på avkom. Effekter på somatisk utvikling og atferd hos avkom ble ikke observert.

Mutagenitetstester i bakterier og gnagere ga negative resultater. Fentanyl induserte mutagene effekter i mammalske celler *in vitro*, sammenlignbart med andre opioidanalgetika. En mutagen risiko ved bruk av terapeutiske doser synes lite sannsynlig da effektene kun forekom ved høye konsentrasjoner.

En karsinogenitetsstudie (daglige subkutane injeksjoner av fentanylhydroklorid i to år hos Sprague Dawley-rotter) ga ingen funn som indikerte onkogen potensial.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Limlaget

Polyakrylat limlag

Plasterbakside

Polypropylenfolie
Blått blekk til trykking

Beskyttelsesfilm som fjernes før applikasjon:
Polyetylentereftalatfolie (silikonisert)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hvert depotplaster er pakket i en separat pose. Composit-folien inneholder følgende lag fra utsiden og innover: belagt Kraft papir, Low-density-polyetylen folie, aluminiumsfolie, Surlyn (termoplastisk etylenmetakrylsyrekopolymer).

Fentanyl ratiopharm 12 mikrogram/t depotplaster

Pakning som inneholder 2 depotplastre

Pakning som inneholder 3 depotplastre

Pakning som inneholder 4 depotplastre

Pakning som inneholder 5 depotplastre

Pakning som inneholder 8 depotplastre

Pakning som inneholder 10 depotplastre

Pakning som inneholder 15 depotplastre

Pakning som inneholder 16 depotplastre

Pakning som inneholder 20 depotplastre

Fentanyl ratiopharm 25 mikrogram/t depotplaster

Fentanyl ratiopharm 50 mikrogram/t depotplaster

Fentanyl ratiopharm 75 mikrogram/t depotplaster

Fentanyl ratiopharm 100 mikrogram/t depotplaster

Pakning som inneholder 3 depotplastre

Pakning som inneholder 4 depotplastre

Pakning som inneholder 5 depotplastre

Pakning som inneholder 10 depotplastre

Pakning som inneholder 15 depotplastre

Pakning som inneholder 16 depotplastre

Pakning som inneholder 20 depotplastre

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Instruksjon for destruksjon:

Brukte plastre bør brettes sammen slik at limsidene festes til hverandre og kastes på en sikker måte.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
D-89079 Ulm
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

06-4556
06-3939
06-3940
06-3941
06-3942

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 7. september 2006
Dato for siste fornyelse: 29. november 2010

10. OPPDATERINGSDATO

20.03.2024