



Fentanyl-ratiopharm

Súlyos, krónikus fájdalom kezelésére 72 órán át csillapítja a fájdalmat

25, 50, 75, 100 mikrogramm/h transzdermális tapasz

teva

ONC-HU- 00004

Lezárás dátuma: 2020. július 21.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Fentanyl-ratiopharm 25 mikrogramm/h transzdermális tapasz
Fentanyl-ratiopharm 50 mikrogramm/h transzdermális tapasz
Fentanyl-ratiopharm 75 mikrogramm/h transzdermális tapasz
Fentanyl-ratiopharm 100 mikrogramm/h transzdermális tapasz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Fentanyl-ratiopharm 25 mikrogramm/h transzdermális tapasz

Minden egyes tapaszból 25 mikrogramm fentanil szabadul fel óránként. Egy 7,5 cm² felületű tapasz 4,125 mg fentanilt tartalmaz.

Fentanyl-ratiopharm 50 mikrogramm/h transzdermális tapasz

Minden egyes tapaszból 50 mikrogramm fentanil szabadul fel óránként. Egy 15 cm² felületű tapasz 8,25 mg fentanilt tartalmaz.

Fentanyl-ratiopharm 75 mikrogramm/h transzdermális tapasz

Minden egyes tapaszból 75 mikrogramm fentanil szabadul fel óránként. Egy 22,5 cm² felületű tapasz 12,375 mg fentanilt tartalmaz.

Fentanyl-ratiopharm 100 mikrogramm/h transzdermális tapasz

Minden egyes tapaszból 100 mikrogramm fentanil szabadul fel óránként. Egy 30 cm² felületű tapasz 16,5 mg fentanilt tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Transzdermális tapasz

Fentanyl-ratiopharm 25 mikrogramm/h transzdermális tapasz

Áttetsző és színtelen tapasz, melynek hátlapján „fentanyl 25 µg/h” kék felirat található.

Fentanyl-ratiopharm 50 mikrogramm/h transzdermális tapasz

Áttetsző és színtelen tapasz, melynek hátlapján „fentanyl 50 µg/h” kék felirat található.

Fentanyl-ratiopharm 75 mikrogramm/h transzdermális tapasz

Áttetsző és színtelen tapasz, melynek hátlapján „fentanyl 75 µg/h” kék felirat található.

Fentanyl-ratiopharm 100 mikrogramm/h transzdermális tapasz

Áttetsző és színtelen tapasz, melynek hátlapján „fentanyl 100 µg/h” kék felirat található.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Felnőttek:

A *Fentanyl-ratiopharm* olyan súlyos krónikus fájdalom kezelésére javallott, amely folyamatos, hosszan tartó opioid alkalmazást igényel

Gyermekek:

A súlyos krónikus fájdalom hosszú távú kezelése 2 éves kortól, opioid-kezelést kapó gyermekeknél.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A *Fentanyl-ratiopharm* adagját egyénileg kell megállapítani a beteg állapota alapján, amit az alkalmazás után rendszeres időközönként újra kell értékelni. A legalacsonyabb hatásos dózist kell alkalmazni. A tapasztalatok úgy tervezték, hogy óránként körülbelül 12, 25, 50, 75, illetve 100 mikrogramm fentanilt juttassanak a szisztémás keringésbe, ami sorrendben megközelítőleg naponta 0,3 mg, 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, illetve 2,4 mg fentanilnek felel meg.

A kezdő adag megválasztása

A *Fentanyl-ratiopharm* megfelelő kezdő adagjának a beteg aktuális opioid használatán kell alapulnia. A *Fentanyl-ratiopharm* alkalmazása az opioid toleranciát mutató betegeknél ajánlott. Egyéb tényezők, melyeket figyelembe kell venni, a beteg aktuális általános állapota és egészségi állapota, beleértve a testméretet, az életkort és a legyengülés mértékét, valamint az opioid tolerancia fokát.

Felnőttek

Opioid-toleráns betegek

Az opioid-toleráns betegek orális vagy parenteralis opioidokról *Fentanyl-ratiopharm* tapaszra történő átállításához olvassa el az ekvianalgetikus dózis átszámítása részt alább. Az adagot a terápiás választól és a kiegészítő analgetikum igénytől függően szükség szerint 12 vagy 25 mikrogramm/óra mennyiséggel lehet emelni vagy csökkenteni, a legalacsonyabb megfelelő *Fentanyl-ratiopharm* adag eléréséig.

Opioiddal korábban nem kezelt betegek

Az opioiddal korábban nem kezelt betegeknél a transzdermális útvonal rendszerint nem javasolt. Alternatív alkalmazási módokat (oralis, parenteralis) kell mérlegelni. A túladagolás megelőzése érdekében javasolt, hogy az opioiddal korábban nem kezelt betegek kis dózisu, azonnali hatóanyagleadásu opioidokat (például morfint, hidromorfont, oxikodont, tramadolt és kodeint) kapjanak, amelyeket 12 mikrogramm/óra vagy 25 mikrogramm/óra felszabadulási sebességű *Fentanyl-ratiopharm*-nak megfelelő ekvianalgetikus adag eléréséig kell titrálni. Ezután a betegek átállíthatók *Fentanyl-ratiopharm*-ra.

Olyan körülmények között, amikor az orális opioidok elkezdését nem tartják lehetségesnek, és az opioiddal korábban nem kezelt betegeknél a *Fentanyl-ratiopharm*-ot tartják az egyetlen megfelelő terápiás lehetőségnek, kizárólag a legalacsonyabb kezdő adag (azaz a 12 mikrogramm/óra) mérlegelendő. Ilyen körülmények között a beteget szorosan monitorozni kell. Fennáll a súlyos vagy életveszélyes hypoventilatio lehetősége, még akkor is, ha az opioiddal korábban még nem kezelt betegeknél kezdeti kezelésként a legalacsonyabb *Fentanyl-ratiopharm* dózist alkalmazzák (lásd 4.4 és 4.9 pont).

Az ekvianalgéziás potenciál átszámítása

Az aktuálisan opioid fájdalomcsillapítókat kapó betegeknél a *Fentanyl-ratiopharm* kezdő adagjának a korábbi opioid napi adagján kell alapulnia. A *Fentanyl-ratiopharm* megfelelő kezdő dózisának kiszámításához az alábbi lépéseket kell követni:

1. Számítsa ki a jelenleg használt opioid 24 órás dózisát (mg/nap).
2. Az így kapott mennyiséget az 1. táblázatban található szorzótényezők segítségével számítsa át a megfelelő alkalmazási mód esetén megadott, 24 órás ekvianalgetikus orális morfin adagra.
3. A számított 24 órás ekvianalgetikus morfin adagnak megfelelő *Fentanyl-ratiopharm* adagot a 2. és 3. dózis átszámítási táblázat segítségével kell meghatározni, az alábbiak szerint:
 - a) az opioidcserét igénylő vagy a klinikailag kevésbé stabil felnőtt betegek esetén a 2. táblázatot kell használni (az orális morfinról transzdermális fentanilra történő átszámítási arány megközelítőleg 150:1).
 - b) a stabil és jól tolerált opioid adagolási rendet kapó stabil felnőtt betegek esetén a 3. táblázatot kell használni (az orális morfinról transzdermális fentanilra történő átszámítási arány megközelítőleg 100:1)

1. táblázat: Átszámítási táblázat - A korábbi opioid napi adag 24 órás ekvianalgetikus orális morfin adagra történő átszámításához szükséges szorzótényezők
(mg/nap korábbi opioid x szorzótényező = 24 órás ekvianalgetikus orális morfin adag)

Korábbi opioid	Az alkalmazás módja	Szorótényező
morfin	oralis	1 ^a
	parenteralis	3
buprenorfin	sublingualis	75
	parenteralis	100
kodein	oralis	0,15
	parenteralis	0,23 ^b
diamorfin	oralis	0,5
	parenteralis	6 ^b
fentanil	oralis	-
	parenteralis	300
hidromorfon	oralis	4
	parenteralis	20 ^b
ketobemidon	oralis	1
	parenteralis	3
levorfanol	oralis	7,5
	parenteralis	15 ^b
metadon	oralis	1,5
	parenteralis	3 ^b
oxikodon	oralis	1,5
	parenteralis	3
oximorfon	rectalis	3
	parenteralis	30 ^b
petidin	oralis	-
	parenteralis	0,4 ^b
tapentadol	oralis	0,4
	parenteralis	-
tramadol	oralis	0,25
	parenteralis	0,3

^a A morfin orális/im. potenciálja a krónikus fájdalomban szenvedő betegekkel szerzett klinikai tapasztalaton alapul.

^b Egyszeri dózisokkal végzett vizsgálatok alapján, ahol a relatív potenciál meghatározása érdekében a felsorolt hatóanyagok im. adagját morfinnal hasonlították össze. Az orális adagok a parenteralis alkalmazási módról orálisra történő váltásakor ajánlott adagok.

Hivatkozás: Átvéve: 1) Foley KM. The treatment of cancer pain. NEJM 1985; 313 (2): 84-95 és 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.

2. táblázat: A *Fentanyl-ratiopharm* javasolt kezdő adagja a morfin napi orális adagján alapul (az opioidcserét igénylő vagy a klinikailag kevésbé stabil betegek esetén: az orális morfinról transzdermális fentanilra történő átszámítási arány megközelítőleg 150:1)¹

Orális 24 órás morfin (mg/nap)	<i>Fentanyl-ratiopharm</i> adagolás mikrogramm/óra)
<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 A klinikai vizsgálatokban az orális morfinnak ezeket a napi dózistartományait használták a transzdermalis fentanil tapaszra történő átszámítás alapjául.

3. táblázat: A *Fentanyl-ratiopharm* javasolt kezdő adagja a morfin napi orális adagján alapul (a stabil és jól tolerált opioid kezelést kapó betegek esetén: az orális morfinról transzdermalis fentanilra történő átszámítási arány megközelítőleg 100:1)

Orális 24 órás morfin (mg/nap)	<i>Fentanyl-ratiopharm</i> adagolás (mikrogramm/óra)
≤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

A *Fentanyl-ratiopharm* maximális fájdalomcsillapító hatásának kezdeti értékelése nem végezhető el a tapasz 24 órán át tartó viselése előtt. Ennek a késedelemnek az az oka, hogy a szérum fentanil-koncentrációja az első tapasz felhelyezését követő 24 órában fokozatosan emelkedik.

Ezért az első dózis alkalmazása után a korábban alkalmazott fájdalomcsillapító kezelést fokozatosan kell abbahagyni, amíg a *Fentanyl-ratiopharm* el nem éri az analgetikus hatást.

Dózisbeállítás és fenntartó kezelés

A *Fentanyl-ratiopharm* tapaszt 72 óránként cserélni kell.

A dózist a kiegészítő fájdalomcsillapítók átlagos napi alkalmazása alapján egyénileg kell beállítani, amíg egy, az analgetikus hatás és a tolerancia közti egyensúly elérésre nem kerül. A dózisbeállításnak rendszerint 12 mikrogramm/óra vagy 25 mikrogramm/óra növekedési ütemben kell történnie, bár a kiegészítő analgetikum igényt (*per os* 45/90 mg/nap morfin $\approx$ 12/25 mikrogramm/óra *Fentanyl-ratiopharm*) és a beteg fájdalom-státusát egyaránt figyelembe kell venni. Egy dózisemelés után akár 6 napig is tarthat, amíg a beteg eléri az új dózisszint melletti dinamikus egyensúlyi állapotot. Ezért egy dózisemelés után a betegeknek kétszer 72 órán keresztül viselniük kell a magasabb dózisu tapaszt, mielőtt a dózis bármilyen további emelése elvégezhető lenne.

A 100 mikrogramm/óra feletti adagokhoz egynél több *Fentanyl-ratiopharm* tapasz használható. „Áttörésszerű” fájdalom esetén a betegeknek időnként kiegészítő, rövid hatású analgetikum adására lehet

szükségük. A betegek egy részénél további vagy alternatív opioid alkalmazási módszerekre lehet szükség, ha a *Fentanyl-ratiopharm* adagja meghaladja a 300 mikrogramm/órát.

Ha a fájdalomcsillapító hatás csak az első alkalmazás alatt nem elegendő, akkor a *Fentanyl-ratiopharm* tapasz 48 óra után egy ugyanolyan dózisu tapasszal lecserélhető, vagy a dózis 72 óra után megemelhető.

Ha a tapaszt 72 óránál hamarabb le kell cserélni (például a tapasz leesik), akkor egy ugyanolyan hatáserősségű tapaszt kell egy másik bőrterületre felhelyezni. Ez emelkedett szérumkoncentrációkat eredményezhet (lásd 5.2 pont), és a beteget szorosan monitorozni kell.

A *Fentanyl-ratiopharm* adagolás megszakítása

Ha a *Fentanyl-ratiopharm* adagolás megszakítása szükséges, a más opioiddal történő helyettesítésnek fokozatosan kell történnie, alacsony dózissal kezdve, és azt lassan emelve. Ez azért szükséges, mert a fentanil-koncentráció a *Fentanyl-ratiopharm* eltávolítása után fokozatosan csökken. 20 órát vagy még többet is igénybe vehet, amíg a fentanil szérumkoncentrációja 50%-ra csökken. Általánosságban a megvonási tünetek elkerülése érdekében az opioid-analgesiát fokozatosan kell megszüntetni (lásd 4.8 pont).

Egyes betegeknél opioid-megvonási tünetek jelentkezhetnek az átállítás vagy az adag módosítása után. Az új fájdalomcsillapító adagjának túlbecslése és a túladagolás lehetőségének elkerülése érdekében az 1., 2. és 3. táblázatot kizárólag a más opioidról a *Fentanyl-ratiopharm*-ra történő átállításhoz szabad használni, a *Fentanyl-ratiopharm*-ról más kezelésekre történő átállításhoz nem.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Az idős betegek gondos obszervációt igényelnek, és a dózist a beteg státusza alapján, egyénileg kell meghatározni (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Az opioiddal korábban nem kezelt idős betegeknél a kezelés csak akkor mérlegelhető, ha az előnyök meghaladják a kockázatokat. Ezekben az esetekben a kezelés elkezdéséhez kizárólag a 12 mikrogramm/órás *Fentanyl-ratiopharm* adag mérlegelendő.

Vese- és májkárosodás

A vese- és májkárosodásban szenvedő betegek gondos obszervációt igényelnek, és a dózist a beteg státusza alapján, egyénileg kell meghatározni (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Az opioiddal korábban nem kezelt, vese- és májkárosodásban szenvedő betegeknél a kezelés csak akkor mérlegelhető, ha az előnyök meghaladják a kockázatokat. Ezekben az esetekben a kezelés elkezdéséhez kizárólag a 12 mikrogramm/órás *Fentanyl-ratiopharm* adag mérlegelendő.

Gyermekek és serdülők

16 éves és idősebb gyermekek és serdülők

A felnőtteknél javasolt adagolást kell követni.

2-16 éves gyermekek és serdülők

A *Fentanyl-ratiopharm* csak olyan, opioid-toleráns, 2 és 16 év közötti gyermekgyógyászati betegeknél adható, akik már legalább 30 mg/nap orális morfinnal ekvivalens opioidot kapnak. Orális vagy parenterális opioidokkal kezelt gyermekgyógyászati betegek *Fentanyl-ratiopharm*-ra történő átállításához olvassa el az ekvianalgéziás potenciál átszámítását (1. táblázat), valamint a napi orális opioid adagon alapuló, javasolt *Fentanyl-ratiopharm* adagolást (4. táblázat).

4. táblázat: A napi orális opioid adagon alapuló², javasolt *Fentanyl-ratiopharm* adagolás gyermekgyógyászati betegeknél¹

Orális 24 órás morfin (mg/nap)	<i>Fentanyl-ratiopharm</i> adagolás (mikrogramm/óra)
30-44	12
45-134	25

¹ A 25 mikrogramm/óránál magasabb *Fentanyl-ratiopharm* adagokra történő átállítás esetén a felnőttek és a gyermekgyógyászati betegek adagja megegyezik (lásd 2. táblázat).

² A klinikai vizsgálatokban az orális morfinnak ezeket a napi dózistartományait használták a *Fentanyl-ratiopharm*-ra történő átszámítás alapjául.

Két, gyermekgyógyászati betegeknél végzett vizsgálatban a fentanil transzdermális tapasz szükséges dózisát konzervatív módon számították ki: napi 30 mg-44 mg orális morfin vagy azzal ekvivalens opioid adagot egy *Fentanyl-ratiopharm* 12 mikrogramm/óra tapasszal helyettesítettek. Megjegyzendő, hogy ez az átszámítás gyermekeknél csak akkor alkalmazható, ha az átállítás orális morfinról (vagy azzal ekvivalensről) történik *Fentanyl-ratiopharm* tapaszra. Az átszámítás nem alkalmazható *Fentanyl-ratiopharm*-ról más opioidokra történő átállítás esetén, mert túlادagolás következhet be.

Az első adag *Fentanyl-ratiopharm* tapaszok fájdalomcsillapító hatása az első 24 órán belül nem lesz optimális. Ezért a *Fentanyl-ratiopharm*-ra történő átállítás utáni első 12 óra alatt a betegnek a korábban rendszeresen adott analgetikum adagot kell adni. A következő 12 órában ezeket a fájdalomcsillapítókat a klinikai képnek megfelelően kell adni.

A *Fentanyl-ratiopharm*-kezelés elkezdése vagy a dózis emelése után a betegeknél a nemkívánatos események, köztük a hypoventilatio monitorozása legalább 48 órán át javasolt (lásd 4.4 pont).

A *Fentanyl-ratiopharm*-ot 2 évesnél fiatalabb gyermekek esetén nem szabad alkalmazni, mert a biztonságosságát és hatásosságát nem igazolták.

Dózisbeállítás és fenntartó kezelés gyermekeknél

A *Fentanyl-ratiopharm* tapaszt 72 óránként cserélni kell. A dózist egyénileg kell beállítani, amíg egy, az analgetikus hatás és a tolerancia közti egyensúly elérésre nem kerül. Az adagot 72 óránál rövidebb időn belül tilos megemelni. Ha a *Fentanyl-ratiopharm* fájdalomcsillapító hatása nem elegendő, kiegészítésként morfin vagy más, rövid hatástartamú opioidot kell adni. A kiegészítő fájdalomcsillapító igénytől és a gyermek fájdalom státuszától függően lehet a dózis emelése mellett dönteni. A dózis módosítását 12 mikrogramm/órás lépésekben kell végezni.

Az alkalmazás módja

A *Fentanyl-ratiopharm* transzdermális alkalmazásra való.

A *Fentanyl-ratiopharm*-ot a törzs vagy a felkarok nem irritált és nem irradiált sima bőrfelületén kell alkalmazni.

Annak a lehetőségnek a lehető legkisebbre történő csökkentése érdekében, hogy a gyermek eltávolítsa a tapaszt, fiatal gyermekeknél a hát felső része az előnyben részesítendő lokalizáció.

Az alkalmazás helyén (jobb egy nem szőrös terület) a szőrt a felhelyezés előtt le kell vágni (nem borotválni). Ha a *Fentanyl-ratiopharm* tapasz alkalmazása előtt a felületet meg kell tisztítani, akkor azt tiszta vízzel kell megtenni. Nem használhatók szappanok, olajok, testápolók és semmilyen olyan egyéb anyag, amely irritálhatja a bőrt, vagy megváltoztathatja annak jellemzőit. A bőrt a tapasz felhelyezése előtt teljesen meg kell szárítani. Alkalmazás előtt a tapaszt meg kell vizsgálni. Ha a tapasz be van vágva, ketté van vágva vagy bármilyen módon sérült, akkor nem használható fel.

A *Fentanyl-ratiopharm*-ot a lezárt tasakból történő kivétel után azonnal fel kell helyezni. A tapasz védőtasakból történő eltávolításához keresse meg a forrasztás mentén futó perforációt (ezt a tapasz címkéjén egy nyíl jelzi). A perforáció mentén hajtsa össze a tasakot, majd óvatosan tépje el a tasak anyagát. Nyissa szét még jobban a tasak mindkét oldalát, majd nyissa ki, mint egy könyvet. A tapasz

védőrétege szét van vágva. Középen hajtsa félbe a tapaszt, és a védőréteg mindkét részét külön-külön távolítsa el. Ne érintse meg a tapaszt öntapadó felszínét! A tapaszt tenyérrel határozottan, kb. 30 másodpercig a bőrre nyomva kell az alkalmazás helyére felragasztani. Meg kell győződni arról, hogy a tapaszt szélei megfelelően odatapadtak. Ezután tiszta vízzel kezét kell mosni.

A *Fentanyl-ratiopharm* 72 órán át, folyamatosan viselhető. Az előző transzdermális tapaszt eltávolítása után az új tapaszt egy másik bőrterületre kell felhelyezni. Egy újabb tapaszt ugyanarra a bőrfelületre történő felhelyezése előtt több napnak kell eltelnie.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Akut vagy posztoperatív fájdalom, mivel a rövid ideig tartó alkalmazás alatt nincs lehetőség a dózis kitérítésére, és azért, mert súlyos vagy életet veszélyeztető hypoventilációt okozhat.

Súlyos légzésdepresszió.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Azokat a betegeket, akiknél mellékhatások alakultak ki, a *Fentanyl-ratiopharm* eltávolítása után legalább 24 órán át vagy tovább, a klinikai tünetek által megszabott ideig monitorozni kell, mivel a szérum fentanil-koncentráció fokozatosan, kb. 20-27 óra elteltével csökken körülbelül 50%-ra.

A betegeket és a gondozókat tájékoztatni kell arról, hogy a *Fentanyl-ratiopharm* olyan mennyiségű hatóanyagot tartalmaz, amely végzetes lehet, különösen egy gyermek esetén. Ezért az összes tapaszt a gyermekektől elzárva kell tartani, az alkalmazás előtt és után is.

A *Fentanyl-ratiopharm* tapaszt nem szabad elvágni. A szétvált, elvágott vagy bármilyen módon sérült tapaszt nem szabad felhasználni.

Opioiddal korábban nem kezelt és opioidot nem toleráló állapotok

Opioiddal korábban nem kezelt betegeknél a *Fentanyl-ratiopharm* alkalmazása nagyon ritkán jelentős légzésdepresszióval és/vagy halálos kimenetellel társult, ha kezdeti opioid terápiként alkalmazták, különösen a nem daganatos eredetű fájdalomban szenvedő betegeknél. Fennáll a súlyos vagy életveszélyes hypoventilatio lehetősége, még akkor is, ha az opioiddal korábban még nem kezelt betegeknél kezdeti kezelésként a legalacsonyabb *Fentanyl-ratiopharm* dózist alkalmazzák, különösen az idős vagy a máj- és vesekárosodásban szenvedő betegeknél. A tolerancia-kialakulás tendenciája egyénről-egyre jelentősen változik. A *Fentanyl-ratiopharm* alkalmazása az opioid toleranciát mutató betegeknél ajánlott (lásd 4.2 pont).

Légzésdepresszió

A betegek egy része a *Fentanyl-ratiopharm* mellett jelentős légzésdepressziót észlelhet. A betegeknél figyelni kell ezeket a hatásokat. A légzésdepresszió a *Fentanyl-ratiopharm* tapaszt eltávolítása után is fennmaradhat. A légzésdepresszió előfordulási gyakorisága a *Fentanyl-ratiopharm* dózis növekedésével növekszik (lásd 4.9 pont). A központi idegrendszeri depresszánsok fokozhatják a légzésdepressziót (lásd 4.5 pont).

Nyugtatók, mint például a benzodiazepinek és rokon vegyületek egyidejű alkalmazásának kockázata

A *Fentanyl-ratiopharm* és nyugtatószerek (mint a benzodiazepinek vagy rokon vegyületek) egyidejű alkalmazása szedációt, légzésdepressziót, kómát és halált eredményezhet. Tekintettel az említett kockázatokra, a *Fentanyl-ratiopharm* nyugtatószerekkel történő egyidejű alkalmazására csak azon betegeknél kerülhet sor, akiknél alternatív kezelés nem lehetséges. Ha mégis a *Fentanyl-ratiopharm* és nyugtatószerek egyidejű alkalmazása mellett döntenek, a legalacsonyabb hatásos dózist kell alkalmazni, és a kezelés időtartamának a lehető legrövidebbnek kell lennie. Fokozott figyelemmel kell követni az ilyen betegek állapotát a légzésdepresszió és a szedáció jeleinek és tüneteinek észlelése

érdekében. Ezért feltétlenül ajánlott a betegek és az ápolók tájékoztatása ezekről a tünetekről (lásd 4.5 pont).

Krónikus tüdőbetegség

A *Fentanyl-ratiopharm* súlyosabb mellékhatásokat okozhat a krónikus obstruktív vagy más tüdőbetegségekben szenvedő betegeknél. Az ilyen betegeknél az opioidok csökkenthetik a légzési ingert, és növelhetik a légúti ellenállást.

Gyógyszerfüggőség és abúzuspotenciál

Az opioidok ismételt adagolásakor tolerancia, valamint szomatikus és pszichés dependencia alakulhat ki.

A fentanillal ugyanúgy vissza lehet élni, mint a többi opioid agonistával. A *Fentanyl-ratiopharm* túlzott vagy helytelen alkalmazása túladagolást és/vagy halált eredményezhet. Azoknál a betegeknél, akiknek az anamnézisében gyógyszerfüggőség/alkoholabúzus szerepel, nagyobb a kockázata az opioid-kezelés iránti függőség vagy abúzus kialakulásának. Az opioid abúzus által fokozottan veszélyeztetett betegek is megfelelően kezelhetők módosított hatóanyagleadású opioid készítményekkel, azonban ezeknél a betegeknél a helytelen alkalmazás, abúzus vagy addikció okozta tünetek monitorozása szükséges.

Központi idegrendszeri betegségek, beleértve a fokozott intracranialis nyomást is

A *Fentanyl-ratiopharm* óvatosan alkalmazandó olyan betegeknél, akik különösen érzékenyek lehetnek a CO₂-retenció intracranialis hatásaira, például az olyanok, akiknél bizonyítottan intracranialis nyomásfokozódás, tudatzavar vagy kóma áll fenn. A *Fentanyl-ratiopharm*-ot óvatosan kell alkalmazni agydaganatos betegeknél.

Szívbetegség

A fentanil bradycardiát okozhat, ezért óvatosan adandó bradyarrhythmiában szenvedő betegeknél.

Hypotonia

Az opioidok hypotoniát okozhatnak, különösen akut hypovolaemiás betegeknél. A háttérben lévő, tünetekkel járó hypotoniát és/vagy hypovolaemiát a fentanil transzdermális tapasszal történő kezelés megkezdése előtt korrigálni kell.

Májkárosodás

Mivel a fentanil a májban metabolizálódik inaktív metabolitokká, ezért a májkárosodás késleltetheti az eliminációját. Ha májkárosodásban szenvedő betegek *Fentanyl-ratiopharm*-ot kapnak, gondosan ellenőrizni kell náluk a fentanil toxicitás okozta tüneteket, és amennyiben szükséges, a *Fentanyl-ratiopharm* dózisát csökkenteni kell (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Annak ellenére, hogy a vesefunkció károsodása várhatóan nem befolyásolja klinikailag jelentős mértékben a fentanil eliminációját, elővigyázatosság javasolt, mert a fentanil farmakokinetikai tulajdonságait nem értékelték ebben a betegpopulációban (lásd 5.2 pont). Ha vesekárosodásban szenvedő betegek *Fentanyl-ratiopharm*-ot kapnak, gondosan ellenőrizni kell náluk a fentanil toxicitás okozta tüneteket, és amennyiben szükséges, a dózist csökkenteni kell. Az opioiddal korábban nem kezelt, vesekárosodásban szenvedő betegeknél további megszorításokat kell alkalmazni (lásd 4.2 pont).

Láz/külső hőhatás

A fentanil-koncentráció növekedhet, amennyiben a bőrhőmérséklet emelkedik (lásd 5.2 pont). Ezért lázas betegeknél monitorozni kell az opioid okozta nemkívánatos hatásokat, és ha szükséges, a *Fentanyl-ratiopharm* adagját módosítani kell. Fennáll annak a lehetősége, hogy a rendszerből fokozódik a hőmérsékletfüggő fentanil-felszabadulás, ami esetleg túladagoláshoz és halálhoz vezethet.

A betegeknél azt kell tanácsolni, hogy a *Fentanyl-ratiopharm* alkalmazási helyén kerüljék a közvetlen külső hőhatásokat, mint például a melegítő párnák, elektromos takarók, fűtött vízágak, melegítő vagy

szolárium lámpák, intenzív napozás, forró vizes palackok hosszan tartó meleg fürdők, szaunák és meleg pezsgőfürdők.

Szerotonin-szindróma

Elővigyázatosság javasolt a *Fentanyl-ratiopharm* és olyan gyógyszerek együttadásakor, amelyek befolyásolják a szerotonerg neurotranszmitter rendszereket.

Pontenciálisan életveszélyes szerotonin-szindróma léphet fel szerotonerg hatóanyagok, mint például szelektív szerotonin reuptake gátlók (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI) és szerotonin/noradrenalin reuptake gátlók (serotonin/norepinephrine reuptake inhibitors, SNRI), valamint olyan hatóanyagok egyidejű alkalmazásakor, amelyek rontják a szerotonin metabolizmusát (beleértve a monoamino-oxidáz gátlókat [MAO-gátlók] is). Ez kialakulhat az ajánlott adag mellett is.

A szerotonin-szindrómába tartozhat a mentális állapot megváltozása (pl. agitáció, hallucinációk, kóma), vegetatív labilitás (pl. tachycardia, labilis vérnyomás, hyperthermia), neuromuscularis zavarok (pl. hyperreflexia, koordinációs zavar, izomrigiditás) és/vagy gastrointestinalis tünetek (pl. hányinger, hányás, hasmenés).

Szerotonin szindróma gyanúja esetén a *Fentanyl-ratiopharm*-kezelést abba kell hagyni.

Kölcsönhatás más gyógyszerekkel

CYP3A4-inhibitorok

A *Fentanyl-ratiopharm* és a citokróm P450 3A4 (CYP3A4) gátlóinak együttes adása a fentanil plazmakoncentrációjának emelkedését eredményezheti, ami fokozhatja vagy meghosszabbíthatja mind a terápiás-, mind a mellékhatásokat, és súlyos légzésdepressziót okozhat. Ezért a *Fentanyl-ratiopharm* és a CYP3A4-gátlók együttes alkalmazása nem javasolt, kivéve, ha a kezelés előnyei meghaladják a mellékhatások fokozott kockázatát. A CYP3A4-inhibitorral végzett kezelés leállítását követően a betegeknek rendszerint 2 napot kell várniuk az első *Fentanyl-ratiopharm* tapasz alkalmazása előtt. Ugyanakkor a gátlás időtartama változó, és bizonyos hosszú felezési idejű CYP3A4-inhibitorok, mint például az amiodaron esetén, vagy az idő-függő inhibitorok, mint például az eritromicin, idelaliszib, nikardipin és ritonavir esetén ez az időtartam hosszabb lehet. Ezért a *Fentanyl-ratiopharm* tapasz alkalmazása előtt a CYP3A4-inhibitor kiséreírataiban meg kell nézni a hatóanyag felezési idejét, valamint az inhibitoros hatás időtartamát. A *Fentanyl-ratiopharm*-mal kezelt betegnél az utolsó tapasz eltávolítása után legalább 1 hetet kell várni egy CYP3A4-inhibitorral történő kezelés elkezdése előtt. Ha a *Fentanyl-ratiopharm* és egy CYP3A4-inhibitor egyidejű alkalmazása elkerülhetetlen, a fentanil fokozott vagy meghosszabbított terápiás hatásai és mellékhatásai (különösen a légzésdepresszió) okozta panaszok vagy tünetek szoros monitorozása indokolt, és szükség szerint a *Fentanyl-ratiopharm* adagját csökkenteni kell, vagy az adagolását fel kell függeszteni (lásd 4.5 pont).

Véletlen expozíció a tapasz áthelyeződése miatt

A tapaszt viselőjével közös ágyban fekvéskor vagy szoros fizikai kontaktus esetén a fentanil tapasz véletlen áthelyeződése a tapaszt nem viselőre (különösen gyermekekre), opioid túladagolást okozhat a tapaszt nem viselőnél. A betegeknek tanácsolni kell, hogy a tapasz véletlen áthelyeződésekor azonnal távolítsák el a tapaszt a tapaszt nem viselő bőréről (lásd 4.9 pont).

Alkalmazása időseknél

A fentanillal végzett intravénás vizsgálatok adatai arra utalnak, hogy idős betegeknél a fentanil clearance csökkenhet, a felezési idő megnyúlhat, így ők érzékenyebbek lehetnek a hatóanyagra, mint a fiatalabb betegek. Ha idős betegek *Fentanyl-ratiopharm*-et kapnak, gondosan ellenőrizni kell náluk a fentanil toxicitás okozta tüneteket, és amennyiben szükséges, a dózist csökkenteni kell (lásd 5.2 pont).

Gastrointestinalis traktus

Az opioidok fokozzák a gastrointestinalis traktus simaizomzatának tónusát, és csökkentik a propulziós összehúzódásait. Az ennek eredményeképpen meghosszabbodott gastrointestinalis tranzitidő lehet felelős a fentanil székrekedést előidéző hatásáért. A betegeknek a székrekedést megelőző intézkedésekre vonatkozó tanácsokat kell adni, és a laxatívumuk profilaktikus alkalmazása

mérlegelendő. A krónikus székrekedésben szenvedő betegeknek fokozott elővigyázatosság szükséges. Paralyticus ileus fennállása vagy gyanúja esetén a *Fentanyl-ratiopharm*-kezelést abba kell hagyni.

Myasthenia gravisban szenvedő betegek

Nem epilepsziás (myo)clonusos reakciók előfordulhatnak. Az *myasthenia gravis*ban szenvedő betegek kezelésekor elővigyázatosság szükséges.

Kevert opioid agonistákkal/antagonistákkal való egyidejű alkalmazás

Buprenorfinnal, nalbufinnal vagy pentazocinnal való egyidejű alkalmazás nem javasolt (lásd még 4.5 pont).

Gyermekek és serdülők

Opioiddal korábban nem kezelt gyermekgyógyászati betegeknek *Fentanyl-ratiopharm* nem adható (lásd 4.2 pont). A súlyos vagy életveszélyes hypoventilatio lehetősége a *Fentanyl-ratiopharm* transzdermális rendszer alkalmazott adagjától függetlenül fennáll.

A *Fentanyl-ratiopharm*-ot 2 évesnél fiatalabb gyermekeknek nem vizsgálták. A *Fentanyl-ratiopharm*-ot csak opioid-toleráns, 2 éves vagy idősebb gyermekeknek szabad adni (lásd 4.2 pont).

Véletlen lenyelés elkerülése érdekében gyermekeknek a *Fentanyl-ratiopharm* alkalmazásának helyét gondosan kell kiválasztani (lásd 4.2 és 6.6 pont), és gondosan ellenőrizni kell a tapasz tapadását.

Dopping

A fentanil tapaszok használata pozitív doppingtesztet eredményezhet. A fentanil tapasz doppingszerként történő alkalmazása veszélyes lehet az egészségre.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Farmakodinámiával összefüggő kölcsönhatások

Centrálisan ható gyógyszerek és alkohol

Más központi idegrendszeri depresszánsokkal (beleértve az opioidokat, nyugtatókat, altatókat, általános érzéstelenítőket, fenotiazinokat, trankvillánsokat, szedatív antihisztaminokat és alkoholtartalmú italokat) és vázizomrelaxánsokkal történő egyidejű adása additív depresszív hatásokat okozhat. Hypoventilatio, hypotonia, mély szedáció, kóma vagy halál léphet fel. Ezért a fenti gyógyszerek bármelyikének *Fentanyl-ratiopharm*-mal történő együttes adásakor a beteg fokozott gondozást és obszervációt igényel.

Nyugtatók, pl. benzodiazepinek és egyéb hasonló gyógyszerek

Az opioidok egyidejű alkalmazása olyan nyugtatókkal, mint a benzodiazepinek vagy más hasonló gyógyszerek, növeli a szedáció, a légzésdepresszió, a kóma és a halál kockázatát az additív központi idegrendszeri depresszáns hatás miatt. Az egyidejű kezelés időtartamát és dózist korlátozni kell (lásd 4.4 pont).

Monoaminoxidáz-inhibitorok (MAO-gátlók)

A *Fentanyl-ratiopharm* alkalmazása nem ajánlott az olyan betegeknek, akiknél egyidejűleg MAO-gátló alkalmazása szükséges. MAO-gátlókkal súlyos és kiszámíthatatlan kölcsönhatásokat jelentettek, köztük az opioid hatások potenciózását vagy a szerotoninerg hatások potenciózását. Ezért a *Fentanyl-ratiopharm* nem adható a MAO-gátló kezelés felfüggesztését követő 14 napon belül.

Szerotonerg gyógyszerek

A fentanil és a szerotonerg gyógyszerek, mint például a szelektív szerotonin reuptake gátlók (SSRI) és szerotonin/noradrenalin reuptake gátlók (SNRI) vagy a monoaminoxidáz-inhibitorok (MAO-gátlók) egyidejű alkalmazása növelheti a potenciálisan életveszélyes állapot, a szerotonin szindróma kockázatát.

Kevert opioid agonistákkal/antagonistákkal való együttadás

Buprenorfinnal, nalbupfinnal vagy pentazocinnal való egyidejű alkalmazás nem javasolt. Ezeknek nagy az affinitása az opioid receptorok iránt, de intrinszc aktivitásuk relatíve kicsi, ezért részlegesen antagonistálják a fentanil fájdalomcsillapító hatását, és az opioid-dependens betegeknél megvonási tüneteket válthatnak ki (lásd még 4.4 pont).

Farmakokinetikával összefüggő kölcsönhatások

CYP3A4-inhibitorok

A magas clearance-ű hatóanyagot, a fentanilt a CYP3A4 gyorsan és nagymértékben metabolizálja.

A *Fentanyl-ratiopharm* és a citokróom P450 3A4 (CYP3A4) gátlóinak együttes adása a fentanil plazmakoncentrációjának emelkedését eredményezheti, ami fokozhatja vagy meghosszabbíthatja mind a terápiás-, mind a mellékhatásokat, és súlyos légzésdepressziót okozhat. Az erős CYP3A4-inhibitorokkal való kölcsönhatás mértéke várhatóan nagyobb, mint a gyenge vagy a közepesen erős CYP3A4-inhibitorok esetén várható. A CYP3A4-inhibitorok és a transzdermális fentanil egyidejű alkalmazását követően súlyos légzésdepresszió eseteiről számoltak be, beleértve egy végzetes kimenetelű esetet is, egy közepesen erős CYP3A4-inhibitor egyidejű alkalmazása után.

A *Fentanyl-ratiopharm* és a CYP3A4-inhibitorok egyidejű alkalmazása nem javasolt, kivéve ha a beteg szoros monitorozás alatt áll (lásd 4.4 pont). A fentanil-koncentrációkat esetleg növelő hatóanyag-példák közé tartozik: az amiodaron, cimetidín, klaritromicin, diltiazem, eritromicin, flukonazol, itraconazol, ketokonazol, nefazodon, ritonavir, verapamil és vorikonazol (ez a felsorolás nem teljes). A gyenge, közepesen erős vagy erős CYP3A4-inhibitorok és a fentanil rövid ideig tartó, egyidejű intravénás alkalmazása után a fentanil-clearance általában $\leq 25\%$ -kal csökkent, ugyanakkor a ritonavir (egy erős CYP3A4-inhibitor) mellett a fentanil-clearance átlagosan 67%-kal csökkent. A CYP3A4-inhibitorok és a hosszan tartó transzdermális fentanil alkalmazás közötti kölcsönhatás mértéke nem ismert, de nagyobb lehet, mint a rövid ideig tartó intravénás alkalmazás esetén.

CYP3A4-induktorok

A transzdermális fentanil CYP3A4-induktorokkal történő egyidejű alkalmazása a fentanil plazmakoncentrációjának és terápiás hatásának a csökkenését okozhatja. A CYP3A4-induktorok és a *Fentanyl-ratiopharm* egyidejű alkalmazása esetén elővigyázatosság javasolt. A *Fentanyl-ratiopharm* dózisának emelésére vagy egy másik fájdalomcsillapító hatóanyagra történő átállításra lehet szükség. Az egyidejű CYP3A4-induktorral végzett kezelés várható leállítása előtt a fentanil adagjának csökkentése és gondos monitorozás indokolt. Az induktor hatásának fokozatos csökkenése a fentanil plazmakoncentrációjának emelkedését eredményezheti, ami fokozhatja vagy meghosszabbíthatja mind a terápiás-, mind a mellékhatásokat, és súlyos légzésdepressziót okozhat. A stabil gyógyszerhatás eléréséig gondos monitorozás szükséges. A fentanil-koncentrációkat esetleg csökkentő hatóanyag-példák közé tartozik: a karbamazepin, fenobarbitál, fenitoin és rifampicin (ez a felsorolás nem teljes).

Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs megfelelő adat a *Fentanyl-ratiopharm* tekintetében. Az állatokon végzett kísérletek néhány reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális veszély nem ismert, bár kimutatták, hogy a fentanil, mint intravénás anaestheticum humán terhességekben átjut a placentán. Terhesség alatt tartósan *Fentanyl-ratiopharm*-ot használó anyák újszülött csecsemőinél neonatális megvonási szindrómáról számoltak be. A *Fentanyl-ratiopharm*-ot a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, csak akkor, ha erre egyértelműen szükség van.

A *Fentanyl-ratiopharm* alkalmazása szülés alatt nem ajánlott, mert akut vagy posztoperatív fájdalom kezelésére nem alkalmazható (lásd 4.3 pont). Ezenfelül, mivel a fentanil átjut a placentán, a *Fentanyl-ratiopharm* szülés alatt történő alkalmazása az újszülött csecsemőnél légzésdepressziót eredményezhet.

Szoptatás

A fentanil kiválasztódik a humán anyatejbe, és szedációt, illetve légzésdepressziót okozhat a szoptatott csecsemőnél. Ezért a szoptatást a *Fentanyl-ratiopharm*-mal történő kezelés alatt, illetve a tapasz eltávolítását követően legalább 72 óráig fel kell függeszteni.

Termékenység

A fentanil fertilitásra gyakorolt hatásait illetően nincsenek klinikai adatok. Néhány, patkányokkal végzett vizsgálat csökkent fertilitást és megnövekedett embrionális mortalitást mutatott az anyára toxikus dózisok mellett (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A *Fentanyl-ratiopharm* gyengítheti a potenciálisan veszélyes feladatok - mint például a gépjárművezetés vagy a gépek kezelése - elvégzéséhez szükséges mentális és/vagy fizikai képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Tizenegy klinikai vizsgálatban (egy kettős-vak, placebo-kontrollos; 7 nyílt elrendezésű, aktív-kontrollos; 3 nyílt elrendezésű, nem kontrollos) résztvevő, 1565 felnőtt és 289 gyermekgyógyászati betegnél vizsgálták a transzdermalis fentanil tapasz biztonságosságát krónikus malignus vagy nem malignus fájdalomcsillapítás kezelése esetén. Ezek a vizsgálati alanyok legalább egy dózis transzdermalis fentanil tapaszt kaptak, és tőlük nyerték a biztonságossági adatokat. Az ezekből a klinikai vizsgálatokból származó összesített biztonságossági adatok alapján a leggyakrabban jelentett (azaz $\geq 10\%$ -os incidenciájú) mellékhatások a következők voltak: hányinger (35,7%), hányás (23,2%), székrekedés (23,1%), aluszékonyság (15,0%), szédülés (13,1%) és fejfájás (11,8%).

A transzdermalis fentanil tapasz alkalmazása mellett az ezekben a klinikai vizsgálatokban jelentett mellékhatásokat, a fent említett mellékhatásokat is beleértve, valamint a forgalomba hozatalt követően jelentett mellékhatásokat az alábbi, 5. táblázat sorolja fel.

A feltüntetett gyakorisági kategóriák az alábbi megegyezés szerint kerülnek megadásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100$ - $<1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000$ - $<1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000$ - $<1/1000$) és nagyon ritka ($<1/10\,000$), nem ismert (a rendelkezésre álló klinikai adatokból nem állapítható meg). A szervrendszeri kategóriák szerinti mellékhatások az egyes gyakorisági kategóriákon belül csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

5. táblázat: Mellékhatások felnőtt és gyermekgyógyászati betegeknél					
Szervrendszeri kategória	Gyakorisági kategória				
	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nem ismert
Immunrendszeri betegségek és tünetek		Túlérzékenység			Anaphylaxiás shock, anaphylaxiás reakció, anaphylactoid reakció
Endokrin betegségek és tünetek					Androgénhiány
Anyagcsere- és táplálkozási		Étvágytalanság			

betegségek és tünetek					
Pszichiátriai kórképek		Insomnia, depresszió, szorongás, zavartság, hallucináció	Izgatottság, dezorientáció, eufóriás hangulat		Delirium
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Somnolentia, szédülés, fejfájás	Tremor, paraesthesia	Hypaesthesia, convulsiók (beleértve a klónusos convulsiókat és a grand mal convulsiókat is), amnesia, csökkent tudatszint, tudatvesztés		
Szembetegségek és szemészeti tünetek			Homályos látás	Miosis	
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei		Vertigo			
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Palpitatio, tachycardia	Bradycardia, cyanosis		
Érbetegségek és tünetek		Hypertonia	Hypotonia		
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		Dyspnoe	Légzésdepresszió, respiratoricus distress	Apnoe, hypoven tilatio	Bradypnoe
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger, hányás, székrekedés	Hasmenés, szájszárazság, hasi fájdalom, felhasi fájdalom, dyspepsia	Ileus	Subileus	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		Hyperhidrosis, pruritus, bőrküítés, erythema	Eczema, allergiás dermatitis, bőrbetegség, dermatitis, kontakt dermatitis		
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		Izomgörcsök	Izomrángás		
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		Vizeletretenció			
A nemi szervekkel			Erectilis		

és az emlőikkel kapcsolatos betegségek és tünetek			dysfunctio, szexuális dysfunctio		
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		Fáradtság, perifériás oedema, gyengeség, rossz közérzet, hidegség érzés	Az alkalmazás helyén jelentkező reakció, influenzaszerű betegség, a testhőmérséklet megváltozásának érzése, az alkalmazás helyén jelentkező túlérzékenység, gyógyszermegvonási szindróma, láz*	Az alkalmazás helyén jelentkező dermatitis, az alkalmazás helyén jelentkező eczema	

*ez a gyakorisági kategória (nem gyakori) kizárólag a nem daganatos fájdalomban szenvedő, felnőtt és gyermekgyógyászati betegekkel végzett klinikai vizsgálatokban észlelt előfordulási gyakoriságok elemzésén alapul.

Gyermekek és serdülők

A transzdermalis fentanil tapasz biztonságosságát 3 klinikai vizsgálatban résztvevő, 289 olyan gyermekgyógyászati betegnél értékelték (<18 éves), akiket malignus vagy nem malignus eredetű krónikus vagy állandó fájdalom miatt kezeltek. Ezek a vizsgálati alanyok legalább egy dózis transzdermalis fentanil tapaszt kaptak, és tőlük nyerték a biztonságossági adatokat (lásd 5.1 pont). A transzdermalis fentanil tapasszal kezelt gyermekeknél és serdülőknél észlelt biztonságossági profil hasonló volt a felnőtteknél megfigyelthez. A súlyos betegség okozta fájdalom enyhítésére használt opioidok esetén várható kockázaton kívül nem azonosítottak más kockázatot a gyermekeknél és serdülőknél, és úgy tűnik, hogy 2 éves kortól a transzdermalis fentanil tapasz előírásoknak megfelelő alkalmazása nem jelent semmilyen gyermekgyógyászat-specifikus kockázatot.

Az ebből a 3, gyermekgyógyászati betegekkel végzett klinikai vizsgálatból származó összesített biztonságossági adatok alapján a leggyakrabban jelentett (azaz $\geq 10\%$ -os incidenciájú) mellékhatások a következők voltak: hányás (33,9%), hányinger (23,5%), fejfájás (16,3%), székrekedés (13,5%), hasmenés (12,8%) és pruritus (12,8%).

A transzdermalis fentanil tapasz ismételt alkalmazásakor tolerancia, valamint szomatikus és pszichés dependencia alakulhat ki (lásd 4.4 pont).

Opioid-megvonási tünetek (mint például hányinger, hányás, hasmenés, szorongás, hidegrázás) néhány betegnél jelentkezhetnek, ha a korábban alkalmazott opioid-típusú fájdalomcsillapítót *Fentanyl-ratiopharm*-ra cserélik, vagy a kezelést hirtelen abbahagyják (lásd 4.2 pont).

Terhesség alatt tartósan *Fentanyl-ratiopharm*-ot alkalmazó anyák újszülött csecsemőinél nagyon ritkán megvonási szindrómát jelentettek (lásd 4.6 pont).

Szerotonin-szindróma eseteiről számoltak be, amikor a fentanilt erősen szerotonerg gyógyszerekkel adták egyidejűleg (lásd 4.4 és 4.5 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Panaszok és tünetek

A fentanil túladagolás manifesztációja a farmakológiai hatásainak fokozódása, a legsúlyosabb hatás a légzésdepresszió.

Kezelés

A légzésdepresszió kezelésére azonnal ellenintézkedéseket kell tenni, beleértve a *Fentanyl-ratiopharm* tapasz eltávolítását és a beteg fizikai vagy verbális stimulálását is. Ezt specifikus opioid-antagonista, például naloxon adása követheti. A túladagolást követően fellépő légzésdepresszió tovább tarthat, mint az opioid antagonistá hatása. Az intravénás antagonistá adagok közötti intervallumokat gondosan kell megválasztani, mert a tapasz eltávolítása után is fennáll az újabb narkotizálás lehetősége. A naloxon ismételt adására vagy folyamatos infúziójára lehet szükség. A narkotikus hatás felfüggesztése a fájdalom akut megjelenését és katekolaminok felszabadulását eredményezheti.

Amennyiben azt a klinikai állapot indokolttá teszi, lehetőleg oropharyngealis vagy endotrachealis tubussal biztosítani kell, és fent kell tartani az átjárható légutakat, oxigént kell adni, és szükség esetén asszisztált vagy kontrollált gépi lélegeztetést kell végezni. A megfelelő testhőmérsékletet fent kell tartani, és a folyadékbevitelt biztosítani kell.

Ha súlyos vagy tartós hypotonia lép fel, mérlegelni kell a hypovolaemia lehetőségét, és az állapotot megfelelő parenterális folyadékbevitellel rendezni kell.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Analgetikumok, Opioidok; fenilpiperidin-származékok
ATC kód: N02AB03

Hatásmechanizmus

A fentanil egy opioid fájdalomcsillapító, ami elsősorban a μ -opioid receptorral lép kölcsönhatásba. Elsődleges terápiás hatása az analgézia és a szedáció.

Gyermekek és serdülők

A transzdermalis fentanil tapasz biztonságosságát három nyílt elrendezésű vizsgálatban, 289 krónikus fájdalomban szenvedő, 2-17 éves gyermekgyógyászati betegnél értékelték. Közülük 80 gyermek 2-6 éves volt. Az ebbe a 3 vizsgálatba bevont 289 beteg közül 110-nél kezdték a transzdermalis fentanil tapasz-kezelést 12 mikrogramm/órás adagolással. Ebből a 110 betegből 23 (20,9%) kapott korábban <30 mg/nap orális morfinnal ekvivalens opioidot, 66 (60,0%) kapott 30-44 mg/nap orális morfinnal ekvivalens opioidot, és 12 (10,9%) kapott legalább 45 mg/nap orális morfinnal ekvivalens opioidot, (9 beteg [8,2%] esetén nem állnak rendelkezésre adatok). A fennmaradó 179 betegnél 25 mikrogramm/óra és magasabb kezdő adagot alkalmaztak, közülük 174 (97,2%) kapott legalább 45 mg/nap orális morfinnal ekvivalens opioidot. A fennmaradó 5, legalább 25 mikrogramm/óra kezdő adagot kapó beteg közül, akiknél a korábbi opioid dózis <45 mg/nap orális morfinnal ekvivalens opioid volt, 1 (0,6%) kapott korábban <30 mg/nap orális morfinnal ekvivalens opioidot, és 4 (2,2%) kapott 30-44 mg/nap orális morfinnal ekvivalens opioidot (lásd 4.8 pont).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A transzdermalis fentanil tapasz folyamatos szisztémás fentanil felszabadulást biztosít a 72 órás alkalmazási időszak alatt. A transzdermalis fentanil tapasz alkalmazása után a rendszer alatti bőr felszívja a fentanilt, és a bőr felső rétegeiben egy fentanil-depó koncentrálnódik. Ezt követően a fentanil bejuthat a szisztémás keringésbe. A polimer mátrix és a fentanil bőrrétegeken keresztül történő diffúziója biztosítja, hogy a felszabadulási sebesség viszonylag konstans. A rendszer és a bőrben lévő

alacsonyabb koncentráció között fennálló koncentrációkülönbség határozza meg a gyógyszer felszabadulását. A transzdermális tapasz felhelyezése után a fentanil átlagos biohasznosulása 92%.

A transzdermális fentanil tapasz első alkalmazását követően a szérumban fentanil-koncentráció fokozatosan emelkedik, általában 12-24 óra között válik egyenletessé, és a 72 órás alkalmazási időszak további idejében viszonylag állandó marad. A második 72 órás alkalmazás végére dinamikus egyensúlyi állapot kerül elérésre, és azonos méretű tapaszok rákövetkező alkalmazásai alatt fennmarad. Dinamikus egyensúlyi állapotot kialakító adagolási intervallum esetén az AUC- és C_{max} -értékek akkumuláció miatt megközelítőleg 40%-kal magasabbak, mint egyszeri alkalmazás után. A betegek olyan dinamikus egyensúlyi állapotú szérumban fentanil-koncentrációt érnek el, amit a bőr permeabilitásának és a szervezet fentanil-clearance-ének egyéni variációja határoz meg. A plazmakoncentrációk nagyfokú egyének közötti variabilitását figyelték meg.

Egy farmakokinetikai modell arra utalt, hogy a szérumban fentanil-koncentráció 14%-kal növekedhet (szélső értékek: 0-26%), ha az új tapaszt a javasolt, 72 órás alkalmazás helyett 24 óra múlva teszik fel.

A bőrhőmérséklet emelkedése fokozhatja a transzdermálisan alkalmazott fentanil felszívódását (lásd 4.4 pont). A transzdermális fentanil tapasz rendszer egyszeri alkalmazásának első 10 órája alatt a bőr hőmérsékletének egy alacsony hőmérsékletre állított melegítő párna segítségével történő emelése a fentanil átlagos AUC-értékét 2,2-szeresére, és a melegítés végén az átlagos koncentrációt 61%-kal emelte.

Eloszlás

A fentanil gyorsan eloszlik a különböző szövetekben és szervekben, amit a nagy eloszlási térfogat is jelez (3-10 l/kg a betegeknek történő intravénás adagolás után). A fentanil akkumulálódik a vázizomzatban és a zsírban, és lassan szabadul fel a vérbe.

Egy transzdermális fentanillal kezelt, daganatos betegekkel végzett vizsgálatban a plazmafehérje kötődés átlagosan 95% volt (szélső értékek: 77-100%). A fentanil könnyen átmegy a vér-agy gáton. Átmegy a placentán is, és kiválasztódik az anyatejbe.

Biotranszformáció

A fentanil magas clearance-ű hatóanyag, amit elsősorban a májban lévő CYP3A4 gyorsan és nagymértékben metabolizál. A fő metabolit, a norfentanil, és más metabolitok inaktívak. Úgy tűnik, a bőr nem metabolizálja a transzdermálisan bevitt fentanilt. Ezt humán keratinocita sejtekkel végzett vizsgálatokban, és a klinikai vizsgálatokban határozták meg, amelyekben a rendszerből leadott dózis 92%-a adta azt a változatlan fentanilt, ami megjelent a szisztémás keringésben.

Elimináció

A tapasz 72 órán át történő alkalmazását követően a fentanil átlagos felezési ideje 20-27 óra közé esik. A tapasz eltávolítását követően a fentanil bőrdepóból történő folyamatos felszívódásának eredményeként a transzdermális alkalmazás után a fentanil felezési ideje megközelítőleg 2-3-szor hosszabb, mint intravénás alkalmazás után.

Intravénás alkalmazás után a vizsgálatokban a fentanil átlagos teljes clearance-értéke általánosságban 34 és 66 l/óra közé esik.

A fentanil intravénás alkalmazását követő 72 órán belül a dózis megközelítőleg 75%-a választódik ki a vizeletbe, és a dózis megközelítőleg 9%-a a székletbe. A kiválasztódás elsősorban metabolitok formájában történik, a kiválasztódott dózis kevesebb, mint 10%-a változatlan hatóanyag.

Linearitás/nem-linearitás

Az elért fentanil szérumban fentanil-koncentrációk a transzdermális fentanil tapasz méretével arányosak. A transzdermális fentanil farmakokinetikai tulajdonságait nem változtatja meg az ismételt alkalmazás.

Farmakokinetikai/farmakodinámiai összefüggések

Nagyfokú egyének közötti variabilitás észlelhető a fentanil farmakokinetikai tulajdonságaiban, a fentanil-koncentrációk, a terápiás- és a mellékhatások közötti összefüggésben, valamint az opioid toleranciában. A minimálisan hatásos fentanil-koncentráció függ a fájdalomintenzitástól és a korábban alkalmazott opioid-kezeléstől. A toleranciával mind a minimálisan hatásos koncentráció, mind a toxikus koncentráció növekszik. Ezért a fentanil optimális terápiás-koncentráció tartománya nem állapítható meg. Az egyéni fentanil dózis módosítása a beteg válaszreakcióján és toleranciaszintjén kell, hogy alapuljon. Egy, az első tapasz alkalmazása és a dózis emelése utáni 12-24 órás latenciaidővel kell számolni.

Különleges betegcsoportok

Idősek

A fentanillal végzett intravénás vizsgálatok adatai arra utalnak, hogy idős betegeknél a clearance csökkenhet, a felezési idő megnyúlhat, és ők érzékenyebbek lehetnek a gyógyszerre, mint a fiatalabb betegek. Egy a transzdermalis fentanil tapasszal végzett vizsgálatban az egészséges idős vizsgálati alanyoknál a fentanil farmakokinetikája nem tért el jelentősen az egészséges fiatal vizsgálati alanyoknál észleltől, bár a szérumszükségletek tendenciózusan alacsonyabbak voltak, és az átlagos felezési idők megközelítőleg 34 órára nyúltak. Az idős betegeknél gondosan ellenőrizni kell a fentanil toxicitás okozta tüneteket, és amennyiben szükséges, a dózist csökkenteni kell (lásd 4.4 pont).

Vesekárosodás

A vesekárosodás fentanil farmakokinetikájára gyakorolt hatása várhatóan korlátozott, mert a változatlan formájú fentanil vizelettel történő excreciója kevesebb, mint 10%, és nincsenek a vesék által kiválasztott, ismert aktív metabolitok. Ugyanakkor, mivel a beszűkült veseműködésnek a fentanil farmakokinetikai tulajdonságaira gyakorolt hatását nem vizsgálták, elővigyázatosság javasolt (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Májkárosodás

A májkárosodásban szenvedő betegeknél gondosan ellenőrizni kell a fentanil toxicitás okozta tüneteket, és amennyiben szükséges, a *Fentanyl-ratiopharm* dózisát csökkenteni kell (lásd 4.4 pont). A transzdermalis fentanillal kezelt, cirrhotikus betegekkel nyert, valamint a különböző mértékben károsodott májműködésű betegek esetén szimulált adatok arra utalnak, hogy a normális májműködésű betegekhez képest a fentanil-koncentráció növekedhet, és a fentanil-clearance csökkenhet. A szimulációk arra utalnak, hogy a Child-Pugh B stádiumú (Child-Pugh pontszám=8) májbetegségben szenvedő betegek dinamikus egyensúlyi állapotú AUC-je megközelítőleg 1,36-szor magasabb lehet, mint a normális májműködésű betegeké (A stádium; Child-Pugh pontszám=5,5). A C stádiumú májbetegségben szenvedő betegek esetén (Child-Pugh pontszám=12,5) az eredmények azt mutatják, hogy a fentanil-koncentráció minden egyes alkalmazással akkumulálódik, ami ezeknél a betegeknél dinamikus egyensúlyi állapot mellett megközelítőleg 3,72-szor magasabb AUC-hez vezet.

Gyermekek és serdülők

A fentanil-koncentrációkat több mint 250, 2-17 éves olyan gyermeknél mérték, akinél 12,5-300 mikrogramm/óra dózistartományban alkalmaztak fentanil tapaszt. A testtömegre történő korrekció után úgy tűnik, hogy a clearance (l/óra/kg) megközelítőleg 80%-kal magasabb a 2-5 éves gyermekeknél, és 25%-kal magasabb a 6-10 éves gyermekeknél, mint a 11-16 éves gyermekeknél, akiknél a clearance várhatóan a felnőttekéhez hasonló. Ezeket az eredményeket a gyermekgyógyászati betegekre vonatkozó dózisajánlások meghatározása esetén mérlegelni kell (lásd 4.2 és 4.4 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – ismételt adagolású dózistoxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Standard reprodukciós és fejlődés toxicitási vizsgálatokat végeztek, parenteralisan adott fentanillal. Egy patkányokkal végzett vizsgálatban a fentanil nem befolyásolta a hím fertilitást. A nőtény patkányokkal végzett néhány vizsgálat csökkent fertilitást és fokozott embrionális mortalitást tárt fel.

Az embrióra gyakorolt hatások az anyai toxicitás következményei voltak, és nem a hatóanyagnak a fejlődő embrióra gyakorolt, közvetlen hatásai okozták. Két fajjal (patkányok és nyulak) végzett vizsgálatokban nem volt teratogén hatásokra utaló jel. Egy, a pre- és posztnatális fejlődési vizsgálatban az utódok túlélési aránya jelentősen csökkent az olyan dózisok mellett, amelyek kismértékben csökkentették az anyai testtömeget. Ez a hatás egyaránt lehet a megváltozott anyai gondoskodás, vagy a fentanilnak a kölykökre gyakorolt, közvetlen hatásának a következménye. Az utódok szomatikus fejlődésére és viselkedésére gyakorolt hatásokat nem észleltek.

A baktériumokkal és rágcsálókkal végzett mutagenitási vizsgálatok negatív eredményt adtak. Emlős sejteken *in vitro* a fentanil más opioid fájdalomcsillapítókhoz hasonló mutagén hatásokat indukált. A terápiás dózisok alkalmazása esetén a mutagén kockázat nem valószínű, mivel ezek a hatások csak magas koncentrációk mellett mutatkoznak.

Egy karcinogenitási vizsgálat (fentanil-hidroklorid naponkénti subcutan injekciója két éven keresztül, Sprague Dawley patkányoknál) nem jelzett semmilyen, onkogén potenciálra utaló eredményt.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tapadó réteg

Poliakrilát tapadó réteg

Hátlap

Polipropilén fólia

Kék jelölőfesték

Hatóanyag-leadó réteg

Polietilén-tereftalát fólia (szilikonizált)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

A transzdermális tapaszok egyenként, védőtasakba vannak csomagolva.

A Composit fólia kívülről befelé haladva a következő rétegekből áll: bevonattal ellátott Kraft papír, alacsony sűrűségű polietilén fólia, alumínium fólia, Surlyn (termoplasztikus etilén-metakrilsav kopolimer).

Fentanyl-ratiopharm 25 mikrogramm/h transzdermális tapasz

Fentanyl-ratiopharm 50 mikrogramm/h transzdermális tapasz

Fentanyl-ratiopharm 75 mikrogramm/h transzdermális tapasz

Fentanyl-ratiopharm 100 mikrogramm/h transzdermális tapasz

- 3 db transzdermális tapasz csomagonként.
- 4 db transzdermális tapasz csomagonként.
- 5 db transzdermális tapasz csomagonként.
- 10 db transzdermális tapasz csomagonként.
- 15 db transzdermális tapasz csomagonként.
- 16 db transzdermális tapasz csomagonként.
- 20 db transzdermális tapasz csomagonként.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A megsemmisítésre vonatkozó utasítások:

A használt tapaszt a ragadó felülettel befelé össze kell hajtani, hogy önmagával összetapadjon, és biztonságos módon kell megsemmisíteni. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Megjegyzés: ☒ ☒ (két üres kereszt) jelzés: a gyógyszer kábítószernek minősül.

Osztályozás: II. csoport

Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (V).

Különleges rendelvényhez kötött, a külön jogszabály szerint kábítószerként és pszichotróp anyagnaként minősített gyógyszer (KP).

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Teva Gyógyszergyár Zrt.
4042 Debrecen, Pallagi út 13.
Magyarország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

OGYI-T-20282/01	(5 × Fentanyl-ratiopharm 25 mikrogramm/h transzdermális tapasz)
OGYI-T-20282/02	(5 × Fentanyl-ratiopharm 50 mikrogramm/h transzdermális tapasz)
OGYI-T-20282/03	(5 × Fentanyl-ratiopharm 75 mikrogramm/h transzdermális tapasz)
OGYI-T-20282/04	(5 × Fentanyl-ratiopharm 100 mikrogramm/h transzdermális tapasz)

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2006. december 22.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2011. június 14.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

2019. június 26.