

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Fentanyl Sandoz 12 mikrogram/timme depotplåster
Fentanyl Sandoz 25 mikrogram/timme depotplåster
Fentanyl Sandoz 37,5 mikrogram/timme depotplåster
Fentanyl Sandoz 50 mikrogram/timme depotplåster
Fentanyl Sandoz 75 mikrogram/timme depotplåster
Fentanyl Sandoz 100 mikrogram/timme depotplåster

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Fentanyl Sandoz 12 mikrogram/timme depotplåster

Ett plåster frisätter 12,5* mikrogram fentanyl per timme. Ett plåster på 5,25 cm² innehåller 2,1 mg fentanyl.

**Den lägsta dosen kan anges som 12 mikrogram/timme (den verkliga dosen är dock 12,5 mikrogram/timme) för att särskilja den från en dos på 125 mikrogram/timme, vilken kan förskrivas genom att använda flera depotplåster.*

Fentanyl Sandoz 25 mikrogram/timme depotplåster

Ett plåster frisätter 25 mikrogram fentanyl per timme. Ett plåster på 10,5 cm² innehåller 4,2 mg fentanyl.

Fentanyl Sandoz 37,5 mikrogram/timme depotplåster

Ett plåster frisätter 37,5 mikrogram fentanyl per timme. Ett plåster på 15,75 cm² innehåller 6,3 mg fentanyl.

Fentanyl Sandoz 50 mikrogram/timme depotplåster

Ett plåster frisätter 50 mikrogram fentanyl per timme. Ett plåster på 21 cm² innehåller 8,4 mg fentanyl.

Fentanyl Sandoz 75 mikrogram/timme depotplåster

Ett plåster frisätter 75 mikrogram fentanyl per timme. Ett plåster på 31,5 cm² innehåller 12,6 mg fentanyl.

Fentanyl Sandoz 100 mikrogram/timme depotplåster

Ett plåster frisätter 100 mikrogram fentanyl per timme. Ett plåster på 42 cm² innehåller 16,8 mg fentanyl.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Depotplåster

Genomskinligt avlångt plåster med rundande kanter och med tryck på baksidan:

”fentanyl 12 µg/h”

”fentanyl 25 µg/h”

”fentanyl 37,5 µg/h”

”fentanyl 50 µg/h”

”fentanyl 75 µg/h”

”fentanyl 100 µg/h”

Plåstret består av en skyddsfilm (ska tas bort innan plåstret appliceras) och två funktionslager: ett självhäftande matrissskikt som innehåller fentanyl och en baksida som är ogenomtränglig för vatten.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vuxna

Fentanyl Sandoz är indicerat för behandling av svår kronisk smärta som kräver kontinuerlig långtidsbehandling med opioider.

Barn

Långtidsbehandling av svår kronisk smärta hos barn över 2 år som får opioidbehandling.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Doseringen av fentanyl depotplåster ska anpassas individuellt och baseras på patientens status, och ska bedömas regelbundet efter varje administrering. Lägsta effektiva dos ska användas. Depotplåstren är utformade så att de frisätter ca 12,5, 25, 37,5, 50, 75 och 100 mikrogram fentanyl per timme till den systemiska cirkulationen, vilket motsvarar ca 0,3; 0,6; 0,9; 1,2; 1,8 respektive 2,4 mg per dag.

Val av startdos

En lämplig startdos av fentanyl depotplåster ska baseras på patientens aktuella användning av opioider. Det rekommenderas att fentanyl depotplåster används hos patienter som har uppvisat opioidtolerans. Andra faktorer som ska beaktas är patientens aktuella allmäntillstånd och medicinska status, inklusive kroppsstorlek, ålder, graden av känslighet och graden av opioidtolerans.

Vuxna

Opioidtoleranta patienter

Då opioidtoleranta patienter ska övergå från perorala eller parenterala opioider till Fentanyl Sandoz, se "Ekvianalgetisk dosomvandling" nedan. Beroende på kliniskt svar och behov av ytterligare smärtlindring kan dosen senare vid behov titreras uppåt eller nedåt i intervaller på 12,5 eller 25 mikrogram/timme för att finna lägsta lämpliga dos av fentanyl depotplåster.

Opioidnaiva patienter

Transdermal administreringsväg rekommenderas vanligtvis inte för opioidnaiva patienter. Alternativa administreringsvägar (oral, parenteral) bör övervägas. För att förhindra överdosering rekommenderas det att opioidnaiva patienter får låga doser av opioider med omedelbar frisättning (t.ex. morfin, hydromorfon, oxikodon, tramadol och kodein) som titreras upp till en ekvianalgetisk dos i förhållande till fentanyldepotplåster med en frisättningshastighet på 12,5 mikrogram/timme eller 25 mikrogram/timme. Patienterna kan därefter övergå till Fentanyl Sandoz.

I de fall då det inte anses möjligt att börja med orala opioider och fentanyldepotplåster anses vara det enda lämpliga behandlingsalternativet för opioidnaiva patienter, ska endast den lägsta startdosen (dvs. 12,5 mikrogram/timme) övervägas. I sådana fall måste patienten övervakas noga. Risken för allvarlig eller livshotande hypoventilering föreligger även om den lägsta dosen av Fentanyl Sandoz används som inledande behandling hos opioidnaiva patienter (se avsnitt 4.4 och 4.9).

Ekvianalgetisk dosomvandling

Hos patienter som redan tar opioidanalgetika ska startdosen av Fentanyl Sandoz baseras på den dagliga dosen av den tidigare opioiden. Följ stegen nedan för att beräkna en lämplig startdos av Fentanyl Sandoz.

1. Beräkna dygnsdosen (mg/dag) för den opioid som nu används.
2. Omvandla denna mängd till den ekvianalgetiska orala dygnsdos av morfin som behövs genom att använda multiplikationsfaktorerna i tabell 1 för lämplig administreringsväg.

3. För att bestämma dosen av Fentanyl Sandoz, som motsvarar den ekvianalgetiska dygnsdosen av morfin, använd tabell 2 eller 3 för dosomvandling enligt följande:
 - a. Tabell 2 är för vuxna patienter som är i behov av byte av opioid eller som är mindre kliniskt stabila (omvandlingskvoten mellan oralt morfin och transdermalt fentanyl är ungefär lika med 150:1).
 - b. Tabell 3 är för vuxna patienter med stabil och väl tolererad opioidbehandling (omvandlingskvoten mellan oralt morfin och transdermalt fentanyl är 100:1).

Tabell 1: Omvandlingstabell - Multiplikationsfaktorer för att omvandla den dagliga dosen av tidigare opioider till ekvianalgetisk dygnsdos av oralt morfin (mg/dag tidigare opioid × faktor = ekvianalgetisk, oral dygnsdos av morfin)

Tidigare opioid	Administreringsväg	Multiplikationsfaktor
morfin	oral	1 ^a
	parenteral	3
buprenorfin	sublingual	75
	parenteral	100
kodein	oral	0,15
	parenteral	0,23 ^b
diamorfin	oral	0,5
	parenteral	6 ^b
fentanyl	oral	-
	parenteral	300
hydromorfon	oral	4
	parenteral	20 ^b
ketobemidon	oral	1
	parenteral	3
levorfanol	oral	7,5
	parenteral	15 ^b
metadon	oral	1,5
	parenteral	3 ^b
oxikodon	oral	1,5
	parenteral	3
oximorfon	rektal	3
	parenteral	30 ^b
petidin	oral	-
	parenteral	0,4 ^b
tapentadol	oral	0,4
	parenteral	-
tramadol	oral	0,25
	parenteral	0,3

^a Morfinets potens vid oral/intramuskulär administrering är baserad på klinisk erfarenhet hos patienter med kronisk smärta.

^b Baserat på studier med engångsdoser där en intramuskulär dos av varje angiven aktiv substans jämfördes med morfin för att fastställa relativ potens. Orala doser är de som rekommenderas när man byter från parenteral till oral administreringsväg.

Tabell 2: Rekommenderad startdos av Fentanyl Sandoz baserat på daglig oral morfindos (för patienter som behöver byta opioid eller för kliniskt mindre stabila patienter: omvandlingskvoten mellan oralt morfin och transdermalt fentanyl är ungefär lika med 150:1)¹

Dygnsdos av oralt morfin (mg/24 timmar)	Fentanyl Sandoz dos (mikrogram/timme)
< 90	12,5
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
945–1 034	275
1 035–1 124	300

¹ I kliniska studier användes dessa intervall för daglig oral morfindos vid dosomvandlingen till fentanyl depotplåster.

Tabell 3: Rekommenderad startdos av Fentanyl Sandoz baserat på daglig oral morfindos (för patienter med stabil och väl tolererad opioidbehandling: omvandlingskvoten mellan oralt morfin och transdermalt fentanyl är ungefär lika med 100:1)

Dygnsdos av oralt morfin (mg/24 timmar)	Fentanyl Sandoz dos (mikrogram/timme)
≤ 44	12,5
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

En första utvärdering av den maximala analgetiska effekten av Fentanyl Sandoz kan göras först när depotplåstret suttit på i 24 timmar. Denna fördröjning beror på att fentanylkoncentrationen i serum stiger gradvis under de första 24 timmarna efter applicering av depotplåstret.

Tidigare behandling med analgetikum ska därför sättas ut gradvis efter att den första dosen av Fentanyl Sandoz administrerats och en analgetisk effekt uppnås.

Dostitrering och underhållsbehandling

Fentanyl Sandoz depotplåster ska bytas ut med 72 timmars mellanrum.

Dosen ska titreras fram individuellt på grundval av den genomsnittliga dagliga användningen av tilläggsanalgetika, tills en balans mellan analgetisk effekt och tolererbarhet erhålls. Dostitreringen ska normalt göras i steg om 12,5 mikrogram/timme eller 25 mikrogram/timme, men även patientens behov av tilläggsanalgetika (oralt morfin 45/90 mg/dag $\approx$ Fentanyl Sandoz 12,5/25 mikrogram/timme) och smärtstatus ska beaktas. Efter en dosökning kan det ta upp till 6 dagar innan patienten når en jämvikt för den nya dosnivån. Därför ska patienterna efter en dosökning bära depotplåstret med den högre dosen under två 72-timmarsappliceringar innan dosen eventuellt höjs ytterligare.

Fler än ett Fentanyl Sandoz depotplåster kan användas för doser över 100 mikrogram/timme. Patienterna kan periodvis behöva extradoser av ett kortverkande analgetikum i händelse av genombrottssmärter. Vissa patienter kan behöva kompletterande eller alternativa metoder för opioidadministrering när dosen av Fentanyl Sandoz överstiger 300 mikrogram/timme.

Vid avsaknad av tillräcklig smärtkontroll ska möjlig hyperalgesi, tolerans och progression av underliggande sjukdom beaktas (se avsnitt 4.4).

Om smärtlindringen är otillräcklig efter den första applikationsperioden kan fentanyl depotplåster antingen bytas ut efter 48 timmar mot ett depotplåster som ger samma dos, eller så kan dosen ökas efter 72 timmar.

Om depotplåstret måste bytas ut (t.ex. om plåstret lossnar) innan 72 timmar har gått, bör ett depotplåster av samma styrka appliceras på ett annat ställe på huden. Detta kan leda till ökade serumkoncentrationer (se avsnitt 5.2) och patienten bör övervakas noga.

Behandlingslängd och behandlingsmål

Innan behandling med Fentanyl Sandoz inleds ska en behandlingsstrategi som omfattar behandlingslängd, behandlingsmål samt en plan för avslutande av behandlingen fastställas i samråd med patienten och i enlighet med riktlinjerna för smärtbehandling. Under behandlingen ska läkare och patient ha täta kontakter för bedömning av behovet av fortsatt behandling, övervägande av utsättning och vid behov dosjusteringar. Om tillräcklig smärtkontroll inte uppnås ska eventuell hyperalgesi, tolerans och progression av underliggande sjukdom övervägas (se avsnitt 4.4).

Utsättning av fentanyl depotplåster

Om utsättning av fentanyl depotplåster är nödvändigt ska ersättning med andra opioider sättas in gradvis med låg initialdos som ökas långsamt. Detta beroende på att fentanylkoncentrationen sjunker gradvis efter att fentanyl depotplåster avlägsnats. Det kan ta 20 timmar eller längre tid för fentanylkoncentrationen i serum att minska med 50 %. Analgetika av opioidtyp ska i allmänhet sättas ut gradvis för att undvika abstinenssymtom (se avsnitt 4.4 och 4.8). Det har rapporterats att snabb utsättning av opioida analgetika hos patienter som är fysiskt beroende av opioider har resulterat i allvarliga abstinenssymtom och okontrollerad smärta. Nedtrappning ska baseras på patientens individuella dos, behandlingslängd och svar vad gäller smärta och abstinenssymtom. Patienter på långtidsbehandling kan behöva en mer gradvis nedtrappning. För patienter som har behandlats en kort tid kan ett snabbare minskningsschema övervägas.

Vissa patienter kan få opioidabstinenssymtom efter byte av behandling eller vid dosjustering.

För att undvika att den nya analgetikadosen blir för hög och potentiellt kan orsaka överdosering ska tabell 1, tabell 2 och tabell 3 endast användas vid byte från andra opioider till Fentanyl Sandoz och inte från Fentanyl Sandoz till andra terapier.

Särskilda populationer

Äldre patienter

Äldre patienter ska observeras noggrant och dosen ska anpassas individuellt och baseras på patientens status (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Hos opioidnaiva äldre patienter ska behandling endast övervägas om nyttan bedöms uppväga riskerna. I dessa fall ska endast Fentanyl Sandoz på 12,5 mikrogram/timme övervägas som initial behandling.

Nedsatt njur- och leverfunktion

Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion ska observeras noggrant och dosen ska anpassas individuellt och baseras på patientens status (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Hos opioidnaiva patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion ska behandling endast övervägas om nyttan bedöms uppväga riskerna. I dessa fall ska endast en dos av fentanyl depotplåster på 12,5 mikrogram/timme övervägas som initial behandling.

Pediatrik population

Barn 16 år och äldre

Följ vuxendoseringen.

Barn 2 till 16 år

Fentanyl depotplåster ska endast ges till opioidtoleranta pediatrika patienter (2 till 16 år) som redan får minst 30 mg orala morfinekvivalenter per dygn. För att föra över pediatrika patienter från orala eller parenterala opioider till fentanyl depotplåster, se "Ekvivalenstabel dosomvandling" (tabell 1) och rekommenderad dos av fentanyl depotplåster baserad på daglig oral morfindos (tabell 4).

Tabell 4: Rekommenderad dos av fentanyl depotplåster för pediatrika patienter¹ baserat på daglig oral morfindos²

Dygnsdos av oralt morfin (mg/24 timmar)	Dosering av Fentanyl Sandoz (mikrogram/timme)
30-44	12,5
45-134	25

¹ Omvandling till doser av fentanyl depotplåster som är större än 25 mikrogram/timme görs på samma sätt för pediatrika patienter som för vuxna patienter (se tabell 2).

² I kliniska studier användes dessa dygnsnivåer av oralt morfin vid dosomvandlingen till fentanyl depotplåster.

I två pediatrika studier gjordes en konservativ beräkning av den nödvändiga fentanyldosen i form av depotplåster: 30 mg till 44 mg oralt morfin dagligen, eller en ekvivalent opioiddos, ersattes med ett fentanyl depotplåster 12 mikrogram/timme. Det ska noteras att detta konverteringsschema för barn endast gäller för byte från oralt morfin (eller motsvarande) till fentanyl depotplåster. Konverteringsschemat ska inte användas för byten från Fentanyl Sandoz till andra opioider eftersom överdosering då kan inträffa.

Den analgetiska effekten av den första dosen fentanyl depotplåster kommer inte att vara optimal inom de första 24 timmarna. Därför bör patienten få den tidigare normala dosen av analgetika under de första 12 timmarna efter bytet till fentanyl depotplåster. Under de följande 12 timmarna ska dessa analgetika ges baserat på kliniskt behov.

Det rekommenderas att patienten övervakas med avseende på biverkningar som kan inkludera hypoventilation. Övervakning bör ske under minst 48 timmar efter påbörjad behandling med fentanyl depotplåster eller efter upptitrering av dosen (se avsnitt 4.4).

Fentanyl Sandoz ska inte användas till barn under 2 år eftersom säkerheten och effekten inte har fastställts.

Dostitrering och underhållsbehandling hos barn

Fentanyl Sandoz depotplåster ska bytas ut med 72 timmars mellanrum. Dosen ska titreras fram individuellt tills en balans mellan analgetisk effekt och tolererbarhet erhålls. Dosen får inte ökas i intervall kortare än 72 timmar. Om den analgetiska effekten av fentanyl depotplåster inte är tillräcklig bör tillägg av morfin eller av annan kortverkande opioid ges. Beroende på behovet av ytterligare

analgetika och barnets smärtstatus kan man besluta att öka dosen. Dosjusteringar bör göras i steg om 12,5 mikrogram/timme.

Administreringssätt

Fentanyl Sandoz är avsett för transdermal användning.

Fentanyl Sandoz ska appliceras på en platt yta på bålen eller överarmarna där huden inte är irriterad eller bestrålad.

Hos små barn rekommenderas det att depotplåstret appliceras på övre delen av ryggen för att minska risken för att barnet tar bort det.

Hår på applikationsstället (en hårlös yta är att föredra) ska klippas (inte rakas) före appliceringen. Om applikationsstället behöver rengöras innan fentanyl depotplåster appliceras ska rent vatten användas. Tvål, olja, lotion eller andra medel som kan irritera huden eller förändra dess egenskaper ska inte användas. Huden ska vara helt torr innan depotplåstret appliceras. Depotplåstret bör kontrolleras före användning. Depotplåster som delats, klippts itu eller skadats på något sätt ska inte användas.

Fentanyl Sandoz ska appliceras direkt efter att det tagits ut ur den förseglade förpackningen. För att ta ut depotplåstret ur det skyddande kuvertet lokaliseras först skåran. Vik kuvertet i skåran och riv sedan försiktigt av en bit av kuvertet. Fortsätt sedan att öppna kuvertet längs med båda sidorna, så att kuvertet öppnas upp som en bok.

Depotplåstrets skyddsplast är delad i mitten. Ta bort den första delen av skyddsplasten från mitten av plåstret. Undvik att beröra depotplåstrets vidhäftande sida. Tryck fast depotplåstrets häftande del på huden. Ta bort andra delen av skyddsplasten. Tryck fast hela depotplåstret på huden genom att trycka lätt med handflatan i ungefär 30 sekunder. Se till att depotplåstrets kanter fäster ordentligt. Tvätta sedan händerna med rent vatten.

Fentanyl Sandoz kan bäras kontinuerligt i 72 timmar. Ett nytt depotplåster ska appliceras på en annan hudyta efter att det föregående depotplåstret tagits bort. Det måste gå flera dagar innan ett nytt depotplåster kan appliceras på samma hudyta.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Akut eller postoperativ smärta eftersom det inte finns någon möjlighet för dositering vid korttidsbehandling och eftersom allvarlig eller livshotande hypoventilering kan uppstå.

Allvarlig andningsdepression.

4.4 Varningar och försiktighet

Patienter som har fått allvarliga biverkningar bör efter utsättande av fentanyl depotplåster övervakas under minst 24 timmar eller mer, beroende på vad de kliniska symtomen kräver. Detta eftersom serumkoncentrationen av fentanyl minskar gradvis och har reducerats med cirka 50 % efter 20 till 27 timmar.

Patienter och deras vårdgivare måste informeras om att Fentanyl Sandoz innehåller en aktiv substans i en mängd som kan vara dödlig, i synnerhet för ett barn. Därför måste de förvara alla plåster utom syn- och räckhåll för barn, både före och efter användning.

På grund av de risker, inklusive dödsfall, som är förknippade med oavsiktlig förtäring, felanvändning och missbruk måste patienter och deras vårdgivare rådas att förvara Fentanyl Sandoz på ett säkert ställe som inte är tillgängligt för andra.

Opioidnaiva och icke-opioidtoleranta tillstånd

Användning av fentanyl depotplåster till opioidnaiva patienter har varit förknippat med mycket sällsynta fall av betydande andningsdepression och/eller dödlighet vid användning som initial opioidterapi, särskilt hos patienter med smärta som inte är relaterad till cancer. Risken för allvarlig

eller livshotande hypoventilering föreligger även om den lägsta dosen av Fentanyl Sandoz används som inledande behandling hos opioidnaiva patienter, särskilt hos äldre eller patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion. Benägenheten för toleransutveckling varierar kraftigt mellan olika individer. Det rekommenderas att fentanyl depotplåster används hos patienter som har uppvisat opioiddolerans (se avsnitt 4.2).

Andningsdepression

Vissa patienter kan få betydande andningsdepression med fentanyl depotplåster och patienterna måste övervakas för detta. Andningsdepressionen kan kvarstå även efter att fentanyl depotplåster har avlägsnats. Förekomsten av andningsdepression ökar när dosen av fentanyl depotplåster höjs (se avsnitt 4.9).

Opioider kan orsaka sömnrelaterade andningsproblem, inklusive central sömnapné (CSA) och sömnrelaterad hypoxi. Opioidanvändning ökar risken för CSA på ett dosberoende sätt. Överväg att minska den totala opioiddosen hos patienter som uppvisar CSA.

Risk vid samtidig användning med CNS-depressiva medel, inklusive sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller relaterade läkemedel, alkohol och CNS-depressiva narkotiska läkemedel

Samtidig användning av fentanyldepotplåster och sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller relaterade läkemedel, alkohol eller CNS-depressiva narkotiska läkemedel, kan leda till sedering, andningsdepression, koma och dödsfall. På grund av dessa risker ska samtidig förskrivning med sedativa läkemedel reserveras för patienter som saknar andra behandlingsalternativ. Om ett beslut fattas att förskriva fentanyldepotplåster samtidigt med sedativa läkemedel ska den lägsta effektiva dosen användas och behandlingstiden ska vara så kort som möjligt.

Patienterna ska följas noga avseende tecken och symtom på andningsdepression och sedering. På grund av detta rekommenderas det starkt att patienter och deras vårdgivare informeras om att de ska vara uppmärksamma på dessa symtom (se avsnitt 4.5).

Kronisk lungsjukdom

Hos patienter med kronisk obstruktiv lungsjukdom eller andra lungsjukdomar kan fentanyl depotplåster ge mer allvarliga biverkningar. Hos sådana patienter kan opioider minska andningsförmågan och öka luftvägsmotståndet.

Effekter av långtidsbehandling och tolerans

Hos alla patienter kan tolerans mot de analgetiska effekterna, hyperalgesi, fysiskt och psykiskt beroende utvecklas vid upprepad administrering av opioider, medan ofullständig tolerans utvecklas för vissa biverkningar som opioidinducerad förstoppning. Särskilt hos patienter med kronisk smärta som inte är relaterad till cancer har det rapporterats att de kanske inte upplever en meningsfull förbättring av smärtintensiteten med kontinuerlig opioidbehandling på lång sikt. Under behandlingen ska läkare och patient ha täta kontakter för bedömning av behovet av fortsatt behandling (se avsnitt 4.2). Vid beslut att fortsätta behandling inte är till någon nytta, ska successiv nedtitrering ske för att hantera abstinenssyndrom.

Fentanyl Sandoz ska inte sättas ut abrupt hos patienter som är fysiskt beroende av opioider.

Abstinenssymtom kan förekomma vid abrupt utsättning av behandling eller dosminskning. Det har rapporterats att snabb nedtrappning av Fentanyl Sandoz hos patienter som är fysiskt beroende av opioider har resulterat i allvarliga abstinenssymtom och okontrollerad smärta (se avsnitt 4.2 och 4.8). När en patient inte längre behöver behandling bör nedtrappningen av dosen ske gradvis för att minimera abstinenssymtomen. Nedtrappning från en hög dos kan ta veckor till månader. Opioidabstinenssymtom kännetecknas av några eller samtliga av följande: rastlöshet, lakrimation, rinorré, gäspningar, svettningar, frossa, myalgi, mydriasis och palpitationer. Andra symtom kan också utvecklas, inklusive irritabilitet, agitation, oro, hyperkinesi, tremor, svaghet, insomni, anorexi, bukkramper, illamående, kräkningar, diarré, förhöjt blodtryck, ökad andningsfrekvens eller ökad hjärtfrekvens.

Opioidberoende (missbruk och beroende)

Upprepad användning av Fentanyl Sandoz kan leda till opioidberoende. Högre dos och längre behandlingstid med opioider kan öka risken för att utveckla opioidbrukssyndrom. Missbruk eller avsiktlig felanvändning av Fentanyl Sandoz kan resultera i överdosering och/eller dödsfall. Risken att utveckla opioidberoende är förhöjd hos patienter med en personlig anamnes eller en familjeanamnes (föräldrar eller syskon) på drogberoende (inklusive alkoholberoende), hos personer som använder tobak eller hos patienter med en personlig anamnes på andra psykiska sjukdomar (t.ex. egentlig depression, ångest och personlighetsstörningar). Innan behandling med Fentanyl Sandoz inleds och under behandlingen ska läkare och patient i samråd fastställa behandlingsmål och utsättningsplan (se avsnitt 4.2). Före och under behandlingen ska patienten också informeras om riskerna för och tecknen på opioidbrukssyndrom. Patienterna ska uppmanas att kontakta läkare om sådana tecken skulle uppträda.

Patienter som behandlas med opioidläkemedel ska övervakas avseende tecken på opioidberoende, såsom drogsökande beteende (t.ex. för tidig begäran om påfyllning), särskilt hos patienter som löper ökad risk. Detta inkluderar genomgång av samtidiga opioider och psykoaktiva droger (som bensodiazepiner). Hos patienter med tecken och symtom på opioidberoende ska en konsultation med en beroendespecialist övervägas. Om opioidutsättning ska ske, se avsnitt 4.4.

Tillstånd i centrala nervsystemet, inklusive förhöjt intrakraniellt tryck

Fentanyl depotplåster bör användas med försiktighet hos patienter som är särskilt känsliga för intrakraniella effekter av CO₂-retention såsom patienter som visat sig ha förhöjt intrakraniellt tryck, sänkt medvetande eller koma. Fentanyl depotplåster ska användas med försiktighet hos patienter med hjärntumörer.

Hjärtsjukdom

Fentanyl kan orsaka bradykardi och bör därför ges med försiktighet till patienter med bradyarytmier.

Hypotoni

Opioider kan orsaka hypotoni, speciellt hos patienter med akut hypovolemi. Underliggande, symtomatisk hypotoni och/eller hypovolemi bör korrigeras innan behandlingen med fentanyl depotplåster sätts in.

Nedsatt leverfunktion

Eftersom fentanyl metaboliseras till inaktiva metaboliter i levern kan nedsatt leverfunktion orsaka en fördröjd eliminering. Om patienter med nedsatt leverfunktion får fentanyl depotplåster bör de övervakas noga avseende tecken på fentanyltoxicitet, och vid behov ska dosen fentanyl depotplåster minskas (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Även om nedsatt njurfunktion inte förväntas påverka elimineringen av fentanyl så pass mycket att det är kliniskt relevant, bör försiktighet iaktas eftersom farmakokinetiken för fentanyl inte har utvärderats i denna patientpopulation (se avsnitt 5.2). Behandling ska bara övervägas om nyttan överväger riskerna. Om patienter med nedsatt njurfunktion får fentanyl depotplåster ska de övervakas noga avseende tecken på fentanyltoxicitet och vid behov ska dosen minskas. Ytterligare restriktioner gäller för opioidnaiva patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Feber/tillförsel av yttre värme

Fentanylkoncentrationen kan öka om hudtemperaturen ökar (se avsnitt 5.2). Därför ska patienter med feber övervakas med avseende på opioidbiverkningar och vid behov ska dosen Fentanyl Sandoz anpassas. Det finns risk för temperaturberoende ökning av mängden fentanyl som frisätts från plåstret vilket eventuellt kan orsaka överdos och dödsfall.

Alla patienter ska rådas att undvika att exponera applikationsstället för Fentanyl Sandoz för direkta yttre värmekällor såsom värmedynor, elektriska filtar, uppvärmda vattensängar, värme- eller sollampor, solande, varmvattenflaskor, långvariga varma bad, bastu eller varma bubbelpooler.

Serotonergt syndrom

Försiktighet bör iakttas när fentanyl depotplåster administreras samtidigt med läkemedel som påverkar det serotonerga signalsubstanssystemet.

Ett eventuellt livshotande serotonergt syndrom kan uppkomma vid samtidig användning av serotonerga läkemedel som selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) och selektiva serotonin noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI), och med läkemedel som påverkar metabolismen av serotonin (t.ex. monoaminoxidashämmare [MAO-hämmare]). Detta kan uppkomma med den rekommenderade dosen (se avsnitt 4.5).

Serotonergt syndrom kan omfatta förändringar av mentalt status (t.ex. agitation, hallucinationer, koma), autonom instabilitet (t.ex. takykardi, instabilt blodtryck, hypertermi), neuromuskulära avvikelser (t.ex. hyperreflexi, inkoordination, stelhet) och/eller gastrointestinala symtom (t.ex. illamående, kräkningar, diarré).

Vid misstanke om serotonergt syndrom ska behandlingen med Fentanyl Sandoz sättas ut.

Interaktioner med andra läkemedel

CYP3A4-hämmare

Samtidig användning av Fentanyl Sandoz och cytokrom P450 3A4 (CYP3A4)-hämmare kan resultera i ökade plasmakoncentrationer av fentanyl. Detta kan medföra ökade eller förlängda terapeutiska effekter och biverkningar, vilket kan orsaka allvarlig andningsdepression. Därför rekommenderas inte samtidig användning av Fentanyl Sandoz och CYP3A4-hämmare såvida inte nyttan bedöms uppväga den ökade risken för biverkningar. En patient bör vanligtvis vänta i 2 dagar efter avslutad behandling med en CYP3A4-hämmare innan det första Fentanyl Sandoz depotplåstret appliceras.

Hämningseffektens varaktighet varierar emellertid och för vissa CYP3A4-hämmare med lång halveringstid, såsom amiodaron, eller för tidsberoende hämmare såsom erytromycin, idelalisib, nikardipin och ritonavir, kan denna tidsperiod behöva förlängas. Därför måste produktinformationen för CYP3A4-hämmaren studeras för att få uppgifter om den aktiva substansens halveringstid och hämningseffektens varaktighet innan det första Fentanyl Sandoz depotplåstret appliceras. En patient som behandlats med fentanyl depotplåster bör vänta minst 1 vecka efter att det sista depotplåstret avlägsnats innan behandling med en CYP3A4-hämmare påbörjas. Om samtidig användning av fentanyl depotplåster och en CYP3A4-hämmare inte kan undvikas finns det skäl för noggrann övervakning avseende tecken eller symtom på ökade eller förlängda behandlingseffekter och biverkningar av fentanyl (särskilt andningsdepression), och dosen av fentanyl depotplåster måste minskas eller sättas ut efter behov (se avsnitt 4.5).

Oavsiktlig exponering genom överföring av depotplåster

Oavsiktlig överföring av ett fentanylplåster till huden hos en icke-plåsterbärare (särskilt barn) vid sängdelning eller nära fysisk kontakt med en plåsterbärare, kan resultera i en opioidöverdos hos icke-plåsterbäraren. Patienterna bör informeras om att om oavsiktlig plåsteröverföring sker måste det överförda plåstret omedelbart tas bort från icke-plåsterbärarens hud (se avsnitt 4.9).

Användning hos äldre patienter

Data från studier där fentanyl administrerats intravenöst tyder på att äldre patienter kan ha minskad clearance, förlängd halveringstid och att de kan vara känsligare för den aktiva substansen än yngre patienter. Om äldre patienter får fentanyl depotplåster bör de övervakas noga avseende tecken på fentanyltoxicitet, och vid behov ska dosen minskas (se avsnitt 5.2).

Magtarmkanalen

Opioider ökar tonus och minskar de framdrivande kontraktionerna av glatt muskulatur i magtarmkanalen. Det resulterar i en förlängd passagetid genom magtarmkanalen vilket kan vara orsak till den förstoppande effekten av fentanyl. Patienter bör rådats att vidta åtgärder för att förhindra förstoppning och användning av profylaktiskt laxativa ska övervägas. Extra försiktighet bör iakttas hos patienter med kronisk förstoppning. Om paralytisk ileus föreligger eller misstänks bör behandling med Fentanyl Sandoz avbrytas.

Patienter med myastenia gravis

Icke-epileptiska (myo)kloniska reaktioner kan förekomma. Försiktighet ska iakttas vid behandling av patienter med myastenia gravis.

Samtidig användning av blandade opioidagonister/-antagonister

Samtidig användning av buprenorfin, nalbupin eller pentazocin rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Pediatrisk population

Fentanyl Sandoz ska inte ges till opioidnaiva pediatrika patienter (se avsnitt 4.2). Risken för allvarlig eller livshotande hypoventilering föreligger oavsett vilken dos av transdermalt fentanyl som administreras.

Fentanyl depotplåster har inte studerats hos barn under 2 år. Fentanyl Sandoz ska endast ges till opioidtoleranta barn som är 2 år eller äldre (se avsnitt 4.2).

För att förhindra att barn av olyckshändelse får i sig depotplåstret bör applikationsstället för fentanyl depotplåster väljas med omsorg (se avsnitt 4.2 och 6.6) och depotplåstrets vidhäftning bör övervakas noga.

Opioidinducerad hyperalgesi

Opioidinducerad hyperalgesi (OIH) är ett paradoxalt svar på en opioid då det sker en ökning av smärtpceptionen trots stabil eller ökad opioidexponering. Det skiljer sig från tolerans, där högre opioiddoser krävs för att uppnå samma analgetiska effekt eller behandla recidiverande smärta. OIH kan manifestera sig som ökade smärtnivåer, mer generaliserad smärta (dvs. inte lika fokalt) eller smärta från normala (dvs. icke smärtsamma) stimuli (allodyn) utan tecken på sjukdomsprogression. Vid misstänkt OIH ska opioiddosen minskas eller trappas ut, om möjligt.

Endokrina effekter

Opioider som fentanyl kan påverka hypotalamus-hypofys-binjurebark- eller gonadaxeln, särskilt efter långtidsanvändning. Vissa förändringar som kan observeras omfattar en ökning av serumprolaktin samt en minskning av plasmakortisol och testosteron. Kliniska tecken och symtom kan uppkomma till följd av dessa hormonförändringar. Om en endokrin effekt såsom hyperprolaktinemi eller binjurebarksinsufficiens misstänks, rekommenderas lämpliga laboratorietester och avbrytande av behandlingen med Fentanyl Sandoz bör övervägas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

Centralt verkande läkemedel/CNS-depressiva läkemedel, inklusive alkohol och CNS-depressiva narkotiska läkemedel

Samtidig behandling med fentanyldepotplåster och andra CNS-depressiva läkemedel (inklusive bensodiazepiner och andra sedativa/hypnotika, opioider, narkosmedel, fentiaziner, lugnande medel, sederande antihistaminer, alkohol och CNS-depressiva narkotiska läkemedel), muskelavslappnande medel och gabapentinoider (gabapentin och pregabalin) kan leda till andningsdepression, hypotoni, djup sedering, koma eller dödsfall. Samtidig förskrivning av CNS-depressiva medel och fentanyldepotplåster ska reserveras för patienter som saknar behandlingsalternativ. Användning av något av dessa läkemedel samtidigt med Fentanyl Sandoz kräver noggrann kontroll och övervakning. Dosen och behandlingstiden vid samtidig användning ska begränsas (se avsnitt 4.4).

Monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare)

Fentanyl depotplåster rekommenderas inte till patienter som behöver samtidig behandling med en MAO-hämmare. Allvarliga och oförutsägbara interaktioner med MAO-hämmare, vilka omfattar förstärkta opiateffekter eller förstärkta serotonerga effekter, har rapporterats. Fentanyl Sandoz ska därför inte ges inom 14 dagar efter avslutad behandling med MAO-hämmare.

Serotonerga läkemedel

Samtidig administrering av fentanyl med ett serotonergt preparat, t.ex. en selektiv serotoninåterupptagshämmare (SSRI), en selektiv serotonin noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) eller en monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare), kan öka risken för serotonergt syndrom, ett eventuellt livshotande tillstånd. Samtidig användning ska ske med försiktighet. Observera patienten noggrant, särskilt under insättning av behandling och vid dosjustering (se avsnitt 4.4).

Samtidig användning av blandade opioidagonister/-antagonister

Samtidig användning av buprenorfin, nalbupin eller pentazocin rekommenderas inte. De har en hög affinitet till opioidreceptorer med relativt låg inneboende aktivitet, och motverkar därför delvis den analgetiska effekten av fentanyl vilket kan inducera abstinensbesvär hos opioidberoende patienter (se avsnitt 4.4).

Farmakokinetiska interaktioner

Cytokrom P450 3A4 (CYP3A4)-hämmare

Fentanyl, en aktiv substans med högt clearance, metaboliseras snabbt och i stor omfattning främst av CYP3A4.

Samtidig användning av fentanyl depotplåster och cytokrom P450 3A4 (CYP3A4)-hämmare kan resultera i ökade plasmakoncentrationer av fentanyl. Detta kan medföra ökade eller förlängda terapeutiska effekter och biverkningar, vilket kan orsaka allvarlig andningsdepression. Graden av interaktion med starka CYP3A4-hämmare förväntas vara större än med svaga eller måttligt starka CYP3A4-hämmare.

Fall av allvarlig andningsdepression efter samtidig administrering av CYP3A4-hämmare med transdermalt fentanyl har rapporterats, inklusive ett dödsfall efter samtidig administrering med en måttligt stark CYP3A4-hämmare. Samtidig användning av CYP3A4-hämmare och fentanyl depotplåster rekommenderas inte, såvida inte patienten övervakas noga (se avsnitt 4.4). Exempel på läkemedel som kan orsaka förhöjda fentanylkoncentrationer inkluderar: amiodaron, cimetidin, klaritromycin, diltiazem, erytromycin, flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, nefazodon, ritonavir, verapamil and vorikonazol (denna lista är inte fullständig).

Efter samtidig administrering av svaga, måttligt starka eller starka CYP3A4-hämmare med kortvarig intravenös administrering av fentanyl var minskningen i clearance av fentanyl vanligtvis $\leq 25\%$. Med ritonavir (en stark CYP3A4-hämmare) minskade emellertid clearance av fentanyl med i genomsnitt 67 %. Graden av interaktion med CYP3A4-hämmare vid långvarig transdermal administrering av fentanyl är inte känd, men den kan vara större än vid kortvarig intravenös administrering.

Cytokrom P450 3A4 (CYP3A4)-inducerare

Samtidig användning av transdermalt fentanyl och CYP3A4-inducerare kan resultera i minskade plasmakoncentrationer av fentanyl och en minskad terapeutisk effekt. Försiktighet bör iakttas vid samtidig användning av CYP3A4-inducerare och Fentanyl Sandoz. Antigen kan dosen av Fentanyl Sandoz behöva ökas eller så kan man behöva byta till ett annat smärtstillande läkemedel. Om man förväntar att samtidig behandling med CYP3A4-inducerare kommer att sättas ut, finns det grund för att minska fentanyldosen och att övervaka patienten noggrant. Inducerarens effekter minskar gradvis och kan leda till ökad plasmakoncentration av fentanyl, vilket kan öka eller förlänga både den terapeutiska effekten och biverkningarna samt orsaka allvarlig andningsdepression. Noggrann övervakning ska upprätthållas tills stabila effekter av läkemedlet uppnåtts. Exempel på läkemedel som kan minska plasmakoncentrationen av fentanyl inkluderar: karbamazepin, fenobarbital, fenytoin och rifampicin (denna lista är inte fullständig).

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inte tillräckliga data från användning av fentanyl depotplåster hos gravida kvinnor. Djurstudier har påvisat viss reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är inte känd men fentanyl som används vid intravenös anestesi har visats passera placentan hos gravida kvinnor. Neonatalt abstinenssyndrom har rapporterats hos nyfödda barn vid kronisk användning av fentanyl depotplåster hos modern under graviditeten. Fentanyl Sandoz ska inte användas under graviditet om det inte är absolut nödvändigt.

Användning av Fentanyl Sandoz rekommenderas inte under förlossning eftersom det inte ska användas vid akut eller postoperativ smärta (se avsnitt 4.3). Om Fentanyl Sandoz används under förlossningen kan dessutom det nyfödda barnet drabbas av andningsdepression, eftersom fentanyl passerar placenta.

Amning

Fentanyl passerar över i bröstmjolk och kan orsaka sederig och andningsdepression hos det ammade barnet. Amning ska därför avbrytas under behandling med Fentanyl Sandoz och i minst 72 timmar efter borttagande av depotplåstret.

Fertilitet

Det finns inga kliniska data på effekten av fentanyl på fertilitet. Några studier på råttor har påvisat minskad fertilitet samt ökad mortalitet hos embryon vid toxiska doser hos modern (se även avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Fentanyl depotplåster kan försämra den mentala och/eller fysiska förmågan som krävs för att genomföra potentiellt riskfyllda uppgifter, såsom att framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Säkerheten hos fentanyl depotplåster utvärderades hos 1 565 vuxna och 289 pediatrika patienter som deltog i 11 kliniska studier (1 dubbelblind, placebokontrollerad; 7 öppna med aktiv kontroll; 3 öppna, okontrollerade) för att behandla kronisk malign eller icke-malign smärta. Patienterna fick minst en dos fentanyl depotplåster och genererade säkerhetsdata.

Baserat på sammanslagna säkerhetsdata från dessa kliniska studier var de vanligaste (dvs. $\geq 10\%$ incidens) rapporterade biverkningarna: illamående (35,7 %), kräkningar (23,2 %), förstoppning (23,1 %), somnolens (15,0 %), yrsel (13,1 %) och huvudvärk (11,8 %).

Biverkningarna som rapporterats från användning av fentanyl depotplåster i dessa kliniska prövningar, inklusive de ovan nämnda biverkningarna, samt från tiden efter marknadsintroduktionen anges nedan i tabell 5.

De presenterade frekvenskategorierna anges enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga kliniska data). Biverkningarna presenteras enligt organsystem och efter fallande allvarlighetsgrad för varje frekvenskategori.

Tabell 5: Biverkningar hos vuxna och pediatrika patienter					
Organsystem	Frekvenskategori				
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Immunsystemet		Överkänslighet			Anafylaktisk chock, anafylaktisk reaktion,

					anafylaktoid reaktion
Endokrina systemet					Androgenbrist
Metabolism och nutrition		Anorexi			
Psykiska störningar		Sömnlöshet, depression, ångest, förvirring, hallucinationer	Agitation, desorientering, eufori		Delirium, läkemedelsberoende
Centrala och perifera nervsystemet	Somnolens, yrsel, huvudvärk	Tremor, parestesier	Hypoestesi, kramper (inklusive kloniska kramper och grand mal-kramper), amnesi, sänkt medvetandegrad, medvetandeförlust		
Ögon			Dimsyn	Mios	
Öron och balansorgan		Vertigo			
Hjärtat		Palpitationer, takykardi	Bradykardi, cyanos		
Blodkärl		Hypertoni	Hypotoni		
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum		Dyspné	Andnings-depression, andnöd	Apné, hypo-ventilering	Bradypné
Magtarmkanalen	Illamående, kräkningar, för-stoppning	Diarré, muntorrhet, buksmärta, smärtor i övre delen av buken, dyspepsi	Ileus, dysfagi	Subileus	
Hud och subkutan vävnad		Hyperhidros, pruritus, utslag, erytem	Eksem, allergisk dermatit, hudåkomma, dermatit, kontaktdermatit		
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Muskelspasmer	Muskelryckningar		
Njurar och urinvägar		Urinretention			
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Erektill dysfunktion, sexuell dysfunktion		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings-stället		Trötthet, perifera ödem, asteni, sjukdomskänsla, köldkänsla	Reaktioner vid administrerings-stället, influensa-liknande sjukdom, känsla av förändrad	Dermatit vid administrerings-stället, eksem vid administrerings-stället	Läkemedelstolerans

			kroppstemperatur, överkänslighet vid administreringsstället, abstinenssyndrom, pyrexia*		
--	--	--	---	--	--

* Den tilldelade frekvensen (mindre vanlig) är baserad på analyser av incidenser och inkluderar endast vuxna och pediatrika patienter från kliniska studier med icke cancerrelaterad smärta.

Pediatrik population

Säkerheten hos fentanyl depotplåster utvärderades hos 289 pediatrika patienter (< 18 år) som deltog i 3 kliniska studier för att behandla kronisk eller kontinuerlig malign eller icke-malign smärta. Patienterna fick minst en dos fentanyl depotplåster och genererade säkerhetsdata. (se avsnitt 5.1).

Säkerhetsprofilen hos barn och ungdomar som behandlats med fentanyl depotplåster var liknande den som observerats hos vuxna. Någon risk utöver vad som kan förväntas vid användning av opioider för smärtlindring vid allvarlig sjukdom har inte påvisats i den pediatrika populationen. Fentanyl depotplåster tycks inte vara förknippad med någon specifik risk för pediatrika populationen hos barn så unga som 2 år då det används enligt rekommendationerna.

Baserat på sammanslagna säkerhetsdata från de 3 kliniska studierna på barn var de vanligaste (dvs. ≥ 10 % incidens) rapporterade biverkningarna: kräkningar (33,9 %), illamående (23,5 %), huvudvärk (16,3 %), förstoppning (13,5 %), diarré (12,8 %) och klåda (12,8 %).

Tolerans

Tolerans kan utvecklas vid upprepad användning.

Läkemedelsberoende

Upprepad användning av Fentanyl Sandoz kan leda till läkemedelsberoende, även vid terapeutiska doser. Risken för läkemedelsberoende kan variera beroende på en patients individuella riskfaktorer, dos och opioidbehandlingens längd (se avsnitt 4.4).

Opioidabstinenssymtom

Opioidabstinenssymtom (t.ex. illamående, kräkningar, diarré, oro och skakningar) är möjliga hos vissa patienter efter byte från deras tidigare opioidanalgetikum till fentanyl depotplåster, eller om behandlingen plötsligt avbryts (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Neonatal abstinenssyndrom

Nyfödda barn med neonatal abstinenssyndrom har rapporterats i sällsynta fall då mödrarna långtidsbehandlats med fentanyldepotplåster under graviditeten (se avsnitt 4.6).

Serotonergt syndrom

Fall av serotonergt syndrom har rapporterats när fentanyl har getts samtidigt med kraftigt serotonerga läkemedel (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket, Box 26, 751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom och tecken

Symtomen på överdosering av fentanyl är förstärkning av dess farmakologiska effekter, där andningsdepression är det allvarligaste symtomet. Toxisk leukoencefalopati har också observerats vid överdosering av fentanyl.

Behandling

Vid behandling av andningsdepression ska motåtgärder vidtas omedelbart, däribland borttagande av fentanyl depotplåster samt fysisk eller verbal stimulering av patienten. Dessa åtgärder kan följas av administrering av en specifik opioidantagonist såsom naloxon. Andningsdepression på grund av överdosering kan kvarstå längre än effekten av opioidantagonisten. Intervallet mellan i.v.-doser av antagonisten ska väljas omsorgsfullt på grund av risken för en episod av förnyad andningsdepression efter att depotplåstret avlägsnats. Upprepad administrering eller kontinuerlig infusion av naloxon kan behövas. Upphävande av den narkotiska effekten kan ge akut smärtdebut och frisättning av katekolaminer.

Om den kliniska situationen så kräver ska fri luftväg skapas och upprätthållas, eventuellt med svalg- eller endotrakealtub. Syrgas ska ges och vid behov ska andningen assisteras eller kontrolleras. Adekvat kroppstemperatur samt vätskeintag ska upprätthållas.

Om allvarlig eller bestående hypotoni inträffar bör möjligheten av hypovolemi övervägas och situationen åtgärdas med tillförsel av lämplig parenteral vätsketerapi.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Analgetika, opioider, fenylpiperidinderivat, ATC-kod: N02AB03

Verkningsmekanism

Fentanyl är ett opioidanalgetikum som framförallt interagerar med μ -opioidreceptorn. Dess huvudsakliga terapeutiska effekter är smärtlindring och sedering.

Pediatrik population

Säkerheten för fentanyl depotplåster undersöktes i 3 öppna studier med 289 pediatrika patienter med kronisk smärta i åldrarna 2 till och med 17 år. Åttio av barnen var i åldrarna 2 till och med 6 år. Av de 289 patienterna som inkluderades i de 3 studierna påbörjade 110 en behandling med fentanyl depotplåster med en dos på 12,5 mikrogram/timme. Av dessa 110 patienter hade 23 (20,9 %) tidigare fått en dos ekvivalent med < 30 mg peroralt morfin per dag, 66 (60,0 %) hade fått en dos ekvivalent med 30 till 44 mg peroralt morfin per dag och 12 (10,9 %) hade fått en dos ekvivalent med minst 45 mg peroralt morfin per dag (data ej tillgängliga för 9 [8,2 %] patienter). Startdoser på 25 mikrogram/timme och högre användes av de återstående 179 patienterna varav 174 (97,2 %) hade fått opioiddoser ekvivalenta med minst 45 mg peroralt morfin per dag. Hos de återstående 5 patienterna med en startdos på minst 25 mikrogram/timme vars tidigare opioiddoser var ekvivalenta med < 45 mg peroralt morfin per dag hade 1 (0,6 %) tidigare fått en dos ekvivalent med < 30 mg peroralt morfin per dag och 4 (2,2 %) hade fått doser ekvivalenta med 30 till 44 mg peroralt morfin per dag (se avsnitt 4.8).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Fentanyl Sandoz ger en kontinuerlig, systemisk tillförsel av fentanyl under den 72 timmar långa appliceringsperioden. Efter appliceringen av fentanyl depotplåster absorberas fentanyl av huden under depotplåstret och en depå av fentanyl byggs upp i de övre hudlagren. Fentanyl blir sedan tillgängligt för den systemiska cirkulationen. Polymermatrixet och diffusionen av fentanyl genom hudlagren ser till att frisättningshastigheten är relativt konstant. Koncentrationsgradienten som finns mellan depotplåstret och den lägre koncentrationen i huden påverkar frisättningen av läkemedlet. Den genomsnittliga biotillgängligheten för fentanyl efter appliceringen av depotplåstret är 92 %.

Efter den första appliceringen av Fentanyl Sandoz ökar serumkoncentrationen av fentanyl gradvis. Den jämnar vanligen ut sig efter 12–24 timmar och förblir relativt konstant under resten av den

72 timmar långa appliceringsperioden. Serumkoncentration vid steady-state uppnås vid slutet av den andra 72-timmarsappliceringen och denna bibehålls under efterföljande appliceringar av ett depotplåster i samma storlek.

På grund av ackumulering är värdena för AUC och $C_{\max}$ under ett doseringsintervall vid steady state ungefär 40 % högre än efter en engångsapplicering. Patienterna uppnår och bibehåller en serumkoncentration vid steady state som styrs av individuell variation i hudens permeabilitet och kroppens clearance av fentanyl. Hög variation av plasmakoncentrationerna mellan individer har observerats.

En farmakokinetisk modell tyder på att fentanylkoncentrationerna i serum ökar med 14 % (0–26 %) om ett nytt depotplåster appliceras efter 24 timmar jämfört med den rekommenderade 72-timmars appliceringen.

Högre hudtemperatur kan göra att absorptionen av transdermalt administrerad fentanyl ökar (se avsnitt 4.4). En höjning av hudtemperaturen med en värmedyna med låg värme över fentanyl depotplåstret under de första 10 timmarna efter en applicering ökade medelvärde för AUC 2,2 gånger och medelkoncentrationen vid slutet av värmeappliceringen med 61 %.

Distribution

Fentanyl distribueras snabbt till olika vävnader och organ vilket också visas av den stora distributionsvolymen (3 till 10 liter/kg efter intravenös administrering till patienter). Fentanyl ackumuleras i skelettmuskulatur och fett och frisätts långsamt till blodet.

I en studie på cancerpatienter som behandlades med transdermalt fentanyl låg proteinbindningen i plasma på i genomsnitt 95 % (77–100 %). Fentanyl passerar lätt blod-hjärnbarriären. Det passerar också placentan och utsöndras i bröstmjölk.

Metabolism

Fentanyl är en aktiv substans med högt clearance som metaboliseras snabbt och i stor omfattning primärt av CYP3A4 i levern. Den huvudsakliga metaboliten, norfentanyl, och andra metaboliter är inaktiva. Fentanyl verkar inte metaboliseras i huden när det ges transdermalt. Detta fastställdes i en analys av humana keratinocytceller och i kliniska studier där 92 % av den administrerade dosen uppträdde som oförändrat fentanyl i den systemiska cirkulationen.

Eliminering

Efter en 72-timmars applicering av depotplåstret varierar den genomsnittliga halveringstiden mellan 20–27 timmar. Kontinuerlig absorption av fentanyl från huddepån efter att depotplåstret tagits bort gör att halveringstiden för fentanyl efter transdermal administrering är 2 till 3 gånger längre än efter intravenös administrering.

Efter intravenös administrering ligger medelvärdena för totalt clearance för fentanyl vanligtvis på mellan 34 och 66 liter/tim.

Inom 72 timmar efter att fentanyl administrerats intravenöst utsöndras ca 75 % av dosen i urinen och ca 9 % av dosen återfinns i feces. Det är primärt metaboliter som utsöndras och mindre än 10 % elimineras som oförändrad aktiv substans.

Linjäritet/icke-linjäritet

Fentanylkoncentrationen i serum som uppnås står i proportion till storleken på Fentanyl Sandoz depotplåster. Farmakokinetiken för transdermalt fentanyl förändras inte vid upprepad applicering.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

Det är en hög interindividuell variation i fentanyls farmakokinetik, i förhållanden mellan fentanylkoncentration, terapeutisk effekt och biverkningar samt i opioidtolerans. Lägsta effektiva fentanylkoncentration beror på smärtintensiteten och tidigare opioidbehandling. Både den lägsta effektiva koncentrationen och den toxiska koncentrationen ökar med toleransen. Ett optimalt terapeutiskt koncentrationsintervall för fentanyl kan därför inte fastställas. Justeringar av den

individuella dosen av fentanyl ska baseras på patientens kliniska svar och toleransnivå. En eftersläpningsperiod på 12 till 24 timmar efter applicering av det första depotplåstret och efter en dosökning måste tas i beaktande.

Särskilda populationer

Äldre

Data från studier där fentanyl administrerats intravenöst tyder på att äldre patienter kan ha minskad clearance, förlängd halveringstid och att de kan vara känsligare för läkemedlet än yngre patienter. I en studie med fentanyl depotplåster uppvisade friska äldre patienter en fentanylfarmakokinetik som inte avvek i betydande grad från den hos friska yngre personer. De maximala serumkoncentrationerna var dock oftast lägre och de genomsnittliga halveringstiderna förlängda till cirka 34 timmar. Äldre patienter ska övervakas noga för tecken på fentanyltoxicitet och vid behov ska dosen minskas (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion

Nedsatt njurfunktion förväntas endast ha en begränsad inverkan på fentanyls farmakokinetik eftersom utsöndringen av oförändrat fentanyl i urin är mindre än 10 % och inga kända aktiva metaboliter elimineras via njurarna. Eftersom det ännu inte undersökts om nedsatt njurfunktion påverkar fentanyls farmakokinetik bör emellertid försiktighet iakttagas (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Patienter med nedsatt leverfunktion bör övervakas noga avseende tecken på fentanyltoxicitet och vid behov ska dosen Fentanyl Sandoz minskas (se avsnitt 4.4). Data från patienter med cirrhos och simulerade data hos patienter med olika grader av nedsatt leverfunktion som behandlats med transdermalt fentanyl antyder att fentanylkoncentrationerna kan vara högre och clearance för fentanyl lägre jämfört med patienter som har normal leverfunktion. Simuleringarna antyder att steady-state AUC för patienter med leversjukdom av Child-Pugh klass B (Child-Pugh-poäng = 8) skulle vara ca 1,36 gånger större jämfört med patienter med normal leverfunktion (klass A; Child-Pugh-poäng = 5,5). Vad gäller patienter med leversjukdom av klass C (Child-Pugh-poäng = 12,5) tyder resultaten på att fentanylkoncentrationen ackumuleras med varje administrering, vilket leder till att dessa patienter har en 3,72 gånger större AUC vid steady-state.

Pediatrisk population

Fentanylkoncentrationerna mättes hos över 250 barn i åldrarna 2 till 17 år som fick fentanylplåster i doser från 12,5 till 300 mikrogram/timme. När clearance (liter/tim/kg) justerats för kroppsvikt verkar det vara ca 80 % högre hos barn mellan 2 och 5 år, och 25 % högre hos barn mellan 6 och 10 år jämfört med barn mellan 11 och 16 år, som förväntas ha ett clearance liknande det hos vuxna. Dessa fynd har beaktats när dosrekommendationerna fastställts för pediatriska patienter (se avsnitt 4.2 och 4.4).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska data visar inte på några särskilda risker för människa baserat på konventionella studier av toxicitet vid upprepad dosering.

Standardiserade studier på reproduktions- och utvecklingstoxicitet har utförts där parenteral administrering av fentanyl har använts. I en studie på råttor påverkade fentanyl inte fertiliteten hos hanar. Några studier på honrättor visade på minskad fertilitet och ökad mortalitet hos embryon.

Effekter på embryot berodde på maternell toxicitet och inte på direkta effekter av substansen på det utvecklande embryot. Det fanns inga tecken på teratogena effekter i studier på två arter (råttor och kanin). I en studie på pre- och postnatal utveckling var överlevnadsfrekvensen för avkomman signifikant nedsatt vid doser som reducerade den maternella vikten något. Den här effekten kan antingen bero på förändrad maternell omsorg eller vara en direkt effekt av fentanyl på avkomman. Inga effekter på somatisk utveckling och beteende hos avkomman har observerats.

Mutagenicitetstester på bakterier och hos gnagare gav negativa resultat. Fentanyl inducerade mutagena effekter på mammalieceller *in vitro* som är jämförbara med effekterna av andra opioidanalgetika. En risk för mutagenicitet vid användning av terapeutiska doser verkar osannolik, eftersom effekterna endast uppkommer vid höga koncentrationer.

En karcinogenicitetsstudie (dagliga subkutana injektioner av fentanylhydroklorid i två år i Sprague Dawley-råttor) gav inga fynd som tyder på en tumörframkallande potential.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Skyddsfilm:

Polyetylentereftalatfolie, silikoniserad

Självhäftande matrisskikt:

Akryl-vinylacetat sampolymer

Baksida:

Polyetylentereftalatfolie

Trycksvärta

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Varje depotplåster är packat i en separat barnskyddad dospåse av PETP/Al/PE.

Förpackningsstorlekar: 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 10, 14, 16 och 20 depotplåster.

Sjukhusförpackning med 5 depotplåster.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Anvisningar för destruktion:

Använda depotplåster ska vikas så att den självhäftande sidan av depotplåstret klistras ihop och därefter ska de kasseras på säkert sätt. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 Köpenhamn S

Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

12 mikrogram/timme: 25587
25 mikrogram/timme: 25588
37,5 mikrogram/timme: 25589
50 mikrogram/timme: 25590
75 mikrogram/timme: 25591
100 mikrogram/timme: 25592

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2008-12-17
Datum för den senaste förnyelsen: 2013-08-04

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-11-20