

1. LEGEMIDLETS NAVN

Fentanyl Sandoz 12 mikrog/time, depotplaster
Fentanyl Sandoz 25 mikrog/time, depotplaster
Fentanyl Sandoz 50 mikrog/time, depotplaster
Fentanyl Sandoz 75 mikrog/time, depotplaster
Fentanyl Sandoz 100 mikrog/time, depotplaster

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Fentanyl Sandoz 12 mikrog/time, depotplaster

Hvert depotplaster frigir 12,5 mikrog fentanyl pr. time. Hvert plaster på 5,25 cm² inneholder 2,1 mg fentanyl.

Fentanyl Sandoz 25 mikrog/time, depotplaster

Hvert depotplaster frigir 25 mikrog fentanyl pr. time Hvert plaster på 10,5 cm² inneholder 4,2 mg fentanyl.

Fentanyl Sandoz 50 mikrog/time, depotplaster

Hvert depotplaster frigir 50 mikrog fentanyl pr. time Hvert plaster på 21 cm² inneholder 8,4 mg fentanyl.

Fentanyl Sandoz 75 mikrog/time, depotplaster

Hvert depotplaster frigir 75 mikrog fentanyl pr. time Hvert plaster på 31,5 cm² inneholder 12,6 mg fentanyl.

Fentanyl Sandoz 100 mikrog/time, depotplaster

Hvert depotplaster frigir 100 mikrog fentanyl pr. time Hvert plaster på 42 cm² inneholder 16,8 mg fentanyl.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Depotplaster

Transparent, avrundet og avlangt depotplaster med følgende trykket på baksiden

”fentanyl 12µg/h”

”fentanyl 25µg/h”

”fentanyl 50µg/h”

”fentanyl 75µg/h”

”fentanyl 100µg/h”

Plasteret består av en beskyttelseslag (som skal fjernes før plasteret appliseres) og to funksjonslag: ett selvklebende matriks lag som inneholder fentanyl og en film på baksiden som er ugjennomtrengelig for vann.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Voksne:

Fentanyl Sandoz depotplaster er indisert for behandling av alvorlige, kroniske smerter som krever kontinuerlig, langvarig opioidadministrering.

Barn:

Langvarig behandling av sterke, kroniske smerter hos barn fra 2 år som får opioidbehandling.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Dosene av fentanyl depotplaster skal være individuell, basert på pasientens status, og må vurderes ved jevne mellomrom etter applisering. Den laveste effektive dosen bør brukes. Plastrene er designet for å avgi omtrent 12,5, 25, 37,5, 50, 75 og 100 mikrog/time fentanyl til systemisk sirkulasjon, som tilsvarer henholdsvis ca. 0,3, 0,6, 0,9, 1,2, 1,8 og 2,4 mg per døgn.

Valg av startdose

Den hensiktsmessige startdosen av fentanylplaster bør baseres på pasientens nåværende opioidbruk. Det anbefales at fentanylplaster brukes hos pasienter som har vist opioidtoleranse. Andre faktorer som bør tas i betraktning, er pasientens generelle helsetilstand og medisinske status, inkl. kroppsstørrelse, alder, hvor svekket pasienten er, og grad av opioidtoleranse.

Voksne

Opioidtolerante pasienter

For å konvertere opioidtolerante pasienter fra perorale eller parenterale opioider til Fentanyl Sandoz depotplaster, vises det til Ekvianalgetisk potenskonvertering nedenfor. Dosen kan deretter titreres opp eller ned ved behov, med enten 12,5 eller 25 mikrog/time for å finne laveste tilstrekkelige dose av fentanylplaster, avhengig av pasientens respons og supplerende smertebehandling.

Opioidnaive pasienter

Generelt anbefales ikke transdermal administrering hos opioidnaive pasienter. Alternative administrasjonsmåter (perorale, parenterale) bør vurderes. For å forebygge overdosering anbefales det at opioidnaive pasienter får lave doser opioider med umiddelbar frisetting (f.eks. morfin, hydromorfon, oksykodon, tramadol og kodein), som titreres inntil det oppnås en analgetisk dose som tilsvarer fentanylplaster med en frisettingshastighet på 12,5 mikrog/time eller 25 mikrog/time. Pasientene kan deretter bytte til Fentanyl Sandoz depotplaster.

Ved omstendigheter der oppstart av behandling med perorale opioider betraktes som mulig, og der fentanylplaster anses som eneste hensiktsmessige behandling for opioidnaive pasienter, bør bare den laveste startdosen (dvs. 12,5 mikrog/time) vurderes. I slike tilfeller må pasienten følges nøye. Det er mulighet for alvorlig eller livstruende hypoventilering selv om den laveste dosen av Fentanyl Sandoz depotplaster blir brukt ved oppstart av behandling hos opioidnaive pasienter (se pkt. 4.4 og 4.9).

Ekvianalgetisk potenskonvertering

Hos pasienter som allerede bruker opioide analgetika, bør startdosen av Fentanyl Sandoz depotplaster være basert på døgndosen av det tidligere opioidet. Følg trinnene nedenfor for å beregne den hensiktsmessige startdosen av Fentanyl Sandoz depotplaster.

1. Beregn døgndosen (mg/døgn) av opioidet som for tiden brukes.
2. Konverter denne mengden til den ekvianalgetiske perorale døgndosen av morfin ved bruk av multiplikasjonsfaktoren i Tabell 1 for den aktuelle administrasjonsmåten.
3. For å finne dosen av Fentanyl Sandoz depotplaster som tilsvarer den beregnede ekvianalgetiske døgndosen av morfin, brukes dosekonverteringstabell 2 eller 3 som følger:
 - a. Tabell 2 er for voksne pasienter som har behov for opioidrotasjon eller som er mindre klinisk stabile (konverteringsforholdet for peroral morfin til transdermal fentanyl er omtrent 150:1)

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

Tabell 1: Konverteringstabell - Multiplikasjonsfaktorer for konvertering av døgndosen av tidligere opioider til den ekvivalengetiske perorale døgndosen av morfin
(mg/døgn tidligere opioid x faktor = ekvivalengetisk peroral døgndose av morfin)

Tidligere opioid	Administrasjonsmåte	Multiplikasjonsfaktor
morfin	peroralt	1 ^a
	parenteralt	3
buprenorfin	sublingvalt	75
	parenteralt	100
kodein	peroralt	0.15
	parenteralt	0,23 ^b
diamorfin	peroralt	0.5
	parenteralt	6 ^b
fentanyl	peroralt	-
	parenteralt	300
hydromorfon	peroralt	4
	parenteralt	20 ^b
ketobemidon	peroralt	1
	parenteralt	3
levorfanol	peroralt	7.5
	parenteralt	15 ^b
metadon	peroralt	1.5
	parenteralt	3 ^b
oksykodon	peroralt	1.5
	parenteralt	3
oksymorfon	rektalt	3
	parenteralt	30 ^b
petidin	peroralt	-
	parenteralt	0,4 ^b
tapentadol	peroralt	0.4
	parenteralt	-
tramadol	peroralt	0.25
	parenteralt	0.3

^a Peroral/i.m. potens for morfin er basert på klinisk erfaring hos pasienter med kronisk smerte.

^b Basert på enkeltdosestudier der en i.m. dose av hvert virkestoff i listen ble sammenlignet med morfin for å fastslå relativ potens. Perorale doser er de som er anbefalt ved bytte fra parenteral til peroral administrering.

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

Tabell 2: Anbefalt startdose av Fentanyl Sandoz depotplaster basert på peroral døgndose av morfin (for pasienter som har behov for opioidrotasjon eller for klinisk mindre stabile pasienter: konverteringsforholdet for peroral morfin til transdermal fentanyl er omtrent 150:1)¹

Peroral morfin per døgn (mg/døgn)	Fentanyl Sandoz depotplaster Dose (mikrog/time)
<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
945-1034	275
1035-1124	300

¹ I kliniske studier ble disse doseområdene for peroral døgndose av morfin brukt som grunnlag for konvertering til fentanyl depotplaster.

Tabell 3: Anbefalt startdose av Fentanyl Sandoz depotplaster basert på peroral døgndose av morfin (for pasienter på stabil og veltolerert opioidbehandling): konverteringsforholdet for peroral morfin til transdermal fentanyl er omtrent 100:1)

Peroral døgndose morfin (mg/døgn)	Fentanyl Sandoz depotplaster Dose (mikrog/time)
≤ 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

Innledende evaluering av den maksimale analgetiske effekten av Fentanyl Sandoz depotplaster kan ikke gjøres før plasteret har sittet på i 24 timer. Denne forsinkelsen skyldes den gradvise økning av serumkonsentrasjonen av fentanyl i de første 24 timene etter applisering av første plaster.

Tidligere analgetisk behandling bør derfor fases ut gradvis etter applisering av første dose, inntil analgetisk effekt av Fentanyl Sandoz depotplaster er oppnådd.

Dosetitrering og vedlikeholdsbehandling

Fentanyl Sandoz depotplaster bør skiftes ut hver 72. time.

Dosen bør titreres individuelt på bakgrunn av gjennomsnittlig daglig bruk av supplerende

analgetika, inntil det er oppnådd en balanse mellom analgetisk effekt og tolerabilitet. Dosejustering foretas vanligvis i trinn på 12,5 mikrog/time eller 25 mikrog/time, men bruk av nødvendige supplerende analgetika (peroral morfin 45/90 mg/døgn $\approx$ Fentanyl Sandoz depotplaster 12,5/25 mikrog/time) og pasientens smertestatus må tas i betraktning. Etter en doseøkning kan det ta opptil 6 døgn før pasienten har oppnådd likevekt på det nye dosenivået. Etter en doseøkning bør derfor pasienten bruke et plaster med høyere styrke gjennom to 72-timers intervaller før det gjøres noen ny økning i dosenivå.

Mer enn ett Fentanyl Sandoz depotplaster kan benyttes når doseringen er høyere enn 100 mikrog/time. Pasientene kan trenge periodevis supplerings med korttidsvirkende analgetika mot gjennombruddssmerter. Enkelte pasienter kan trenge ytterligere eller alternative metoder for opioidadministrering når fentanyldosen overskrider 300 mikrog/time.

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

Dersom det ikke oppnås tilstrekkelig smertelindring ved første påføring, kan fentanylplasteret skiftes ut med et nytt plaster av samme styrke etter 48 timer, eller dosen kan økes etter 72 timer.

Dersom plasteret må erstattes (f.eks. dersom det faller av) før det har gått 72 timer, skal et plaster av samme styrke påføres på et annet hudområde. Dette kan føre til økt serumkonsentrasjon (se pkt. 5.2), og pasienten bør overvåkes nøye.

Behandlingsvarighet og behandlingsmål

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

Seponering av fentanyl depotplaster

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

Opioide abstinenssymptomer kan forekomme hos noen pasienter etter konvertering eller dosejustering. Tabell 1, 2, og 3 bør bare brukes for overgang fra andre opioider til Fentanyl Sandoz depotplaster og ikke fra Fentanyl Sandoz depotplaster til andre behandlinger, dette for å unngå overestimering av den nye analgetiske dosen og potensiell overdosering.

Spesielle pasientgrupper

Eldre pasienter

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

Hos opioidnaive eldre pasienter skal behandling vurderes bare dersom nytten oppveier risikoen. I disse tilfellene skal bare fentanylplaster 12,5 mikrog/time vurderes for den innledende behandlingen.

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

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

Hos opioidnaive pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon, skal behandling vurderes bare dersom nytten oppveier risikoen. I disse tilfellene skal bare 12,5 mikrog/time fentanylplaster vurderes for den innledende behandlingen

Pediatrisk populasjon

Barn fra 16 år og eldre

Følg dosering for voksne.

Barn fra 2 til 16 år

Fentanyl depotplaster bør administreres bare til opioidtolerante pediatriske pasienter (alder 2 til 16 år) som allerede får minst 30 mg perorale morfinekvivalenter per døgn. Ved konvertering av pediatriske pasienter fra perorale eller parenterale opioider til fentanylplaster, se Ekvivalenhetisk potenskonvertering (Tabell 1) og Anbefalt dose av fentanylplaster basert på peroral døgndose av morfin (Tabell 4).

Tabell 4: Anbefalt dose av fentanylplaster for pediatriske pasienter¹ basert på peroral døgndose av morfin)²

Peroral morfin per døgn (mg/døgn)	Fentanyl Sandoz depotplaster Dose (mikrog/time)
30-44	12,5
45-134	25

¹ Konvertering til doser av fentanylplaster som er høyere enn 25 mikrog/time, er den samme for pediatriske pasienter som for voksne pasienter (se Tabell 2).

² I kliniske studier ble disse perorale døgndosene av morfin brukt som grunnlag for konvertering til fentanylplaster.

I to pediatriske studier ble den nødvendige dosen av fentanyl depotplaster beregnet konservativt: 30 mg til 44 mg peroral morfin per døgn eller den ekvivalente opioiddosen ble erstattet med ett fentanylplaster 12,5 mikrog/time. Det gjøres oppmerksom på at dette konverteringsskjemaet for barn bare gjelder bytte fra peroral morfin (eller tilsvarende) til fentanylplaster. Konverteringsskjemaet skal ikke brukes ved bytte fra Fentanyl Sandoz depotplaster til andre opioider, siden overdosering da kan forekomme.

Den analgetiske effekten av det første fentanylplasteret vil ikke være optimal i løpet av de første 24 timene. De første 12 timene etter bytte til fentanyl depotplaster, bør derfor pasienten få den tidligere regelmessige dosen av analgetika. De neste 12 timene bør disse analgetika gis på bakgrunn av klinisk behov.

Det anbefales å overvåke pasienten med tanke på bivirkninger, som kan omfatte hypoventilering, i minst 48 timer etter oppstart av behandling med fentanylplaster eller etter opptitrering av dosen (se pkt. 4.4).

Fentanyl Sandoz depotplaster skal ikke brukes hos barn under 2 år, da sikkerhet og effekt ikke er fastslått.

Dosetitrering og vedlikeholdsdose hos barn

Fentanyl Sandoz depotplaster bør skiftes hver 72. time. Dosen bør titreres individuelt inntil det er oppnådd en balanse mellom analgetisk effekt og tolerabilitet. Dosen må ikke økes i intervaller på under 72 timer. Dersom den analgetiske effekten av fentanylplaster er utilstrekkelig, bør supplerende morfin eller annet korttidsvirkende opioid administreres. Det kan være nødvendig å øke dosen, avhengig av behovet for ytterligere analgetika og barnets smertestatus. Dosejustering

bør gjøres i trinn på 12,5 mikrog/time.

Administrasjonsmåte

Fentanyl Sandoz depotplaster er for transdermal bruk.

Fentanyl depotplaster bør appliseres på ikke-irritert og ikke-bestrålt hud på et flatt område på overkroppen eller overarmene.

Hos små barn er foretrukket plassering øverst på ryggen, dette for å minske risikoen for at barnet fjerner plasteret.

Hår på applikasjonsstedet (et ubehåret område er foretrukket) bør klippes (ikke barberes) før applisering. Dersom stedet for applisering av fentanylplasteret trenger rengjøring før plasteret appliseres, bør det gjøres kun med vann. Såper, oljer, lotions eller andre stoffer som kan irritere huden eller endre hudens karakter, skal ikke brukes. Huden skal være fullstendig tørr før plasteret appliseres. Plastre bør inspiseres før bruk. Plastre som er klippet, delt eller skadet på noen måte, skal ikke brukes.

Fentanyl Sandoz depotplaster bør appliseres umiddelbart etter at det er tatt ut av den forseglede pakningen. Finn den stiplede linjen for å ta plasteret ut av beskyttelsesposen. Riv kanten på posen helt av. Åpne så posen langs begge sider, og brett posen ut som du åpner en bok. Beskyttelseslaget på plasteret er delt. Trekk den første delen av beskyttelseslaget av midten på plasteret. Unngå å berøre den klebrige siden av plasteret. Press den klebrige siden av plasteret mot huden. Fjern den andre delen av beskyttelseslaget. Press hele plasteret mot huden ved å påføre et lett trykk med håndflaten i ca. 30 sekunder. Pass på at kantene på plasteret sitter godt. Vask deretter hendene med rent vann.

Fentanyl Sandoz depotplaster kan brukes kontinuerlig i 72 timer. Et nytt plaster bør appliseres på et annet sted på huden etter at det forrige depotplasteret er fjernet. Det bør gå flere dager før et nytt plaster appliseres på samme hudområde.

4.3 Kontraindikasjoner

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

Akutt eller postoperativ smerte ettersom dosetitrering ikke er mulig ved korttidsbehandling og fordi slik bruk kan resultere i alvorlig eller livstruende hypoventilering.

Alvorlig respirasjonsdepresjon.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Pasienter som har opplevd alvorlige bivirkninger, bør overvåkes i minst 24 timer etter fjerning av fentanylplasteret, eller i lengre tid, alt etter hva kliniske symptomer indikerer. Dette fordi serumkonsentrasjonen av fentanyl faller gradvis og er redusert med ca. 50 % etter 20 til 27 timer.

Pasientene og deres pårørende må informeres om at Fentanyl Sandoz depotplaster inneholder et virkestoff i en mengde som kan være dødelig, spesielt for barn. De må derfor oppbevare plastrene utilgjengelig for barn, både før og etter bruk.

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

Opioidnaive og ikke opioidtolerante tilstander

Bruk av fentanylplaster hos opioidnaive pasienter har i svært sjeldne tilfeller ført til uttalt respirasjonsdepresjon og/eller dødsfall når det har vært brukt som innledende opioidbehandling, spesielt hos pasienter med smerte som ikke er kreftrelatert. Alvorlig eller livstruende

hypoventilering kan forekomme også ved bruk av den laveste dosen av Fentanyl Sandoz depotplaster som innledende behandling av opioidnaive pasienter, spesielt hos eldre eller pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon. Tendensen til toleranseutvikling varierer mye fra person til person. Det anbefales at fentanylplaster brukes hos pasienter som har vist opioidtoleranse (se pkt. 4.2).

Respirasjonsdepresjon

Noen pasienter kan oppleve uttalt respirasjonsdepresjon med fentanylplaster. Pasientene må observeres med tanke på denne effekten. Respirasjonsdepresjonen kan vedvare etter fjerning av plasteret. Forekomsten av respirasjonsdepresjon øker med økende dose av fentanylplaster (se pkt. 4.9).

Opioider kan forårsake søvnrelaterte pusteforstyrrelser, inkludert sentral søvnapné (CSA) og søvnrelatert hypoksi. Opioidbruk øker risikoen for CSA på en doseavhengig måte. Hos pasienter med CSA bør det vurderes å redusere totaldosen av opioider.

Risiko ved samtidig bruk av legemidler som hemmer sentralnervesystemet, for eksempel benzodiazepiner, inkludert alkohol og narkotiske midler som hemmer sentralnervesystemet

Samtidig bruk av fentanyldepotplaster med legemidler som hemmer sentralnervesystemet, for eksempel benzodiazepiner eller lignende legemidler, inkludert alkohol og narkotiske midler som hemmer sentralnervesystemet, kan forsterke bivirkningene av fentanyldepotplaster og dermed medføre sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og dødsfall. På grunn av disse risikofaktorene bør samtidig bruk unngås.

Dersom samtidig bruk av fentanyldepotplaster med et legemiddel som hemmer sentralnervesystemet, er klinisk nødvendig, bør laveste effektive dose for begge legemidler benyttes, og varigheten av behandlingen må være så kort som mulig. Pasienter skal overvåkes nøye for tegn og symptomer på respirasjonsdepresjon og sedasjon. I den forbindelse anbefales det sterkt å gjøre pasienter og omsorgspersoner oppmerksom på disse symptomene (se pkt. 4.5).

Kronisk lungesykdom

Fentanylplaster kan gi mer alvorlige bivirkninger hos pasienter med kronisk obstruktiv lungesykdom eller andre lungesykdommer. Hos slike pasienter kan opioider redusere respirasjonsevnen og øke luftveismotstanden.

Effekter av langtidsbehandling samt toleranse

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

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

Avvikende opioidbruk (misbruk og avhengighet)

Toleranse, fysisk avhengighet og psykologisk avhengighet kan utvikles ved gjentatt administrering av opioider. Fentanyl kan misbrukes på en måte som ligner på andre opioidagonister. Gjentatt bruk av Fentanyl Sandoz kan medføre avvikende opioidbruk (Opioid use disorder, OUD). En høyere dose og lengre varighet av opioidbehandlingen kan øke risikoen for å utvikle OUD. Misbruk eller feilbruk av Fentanyl Sandoz kan føre til overdosering og/eller død. Risikoen for utvikling av OUD er økt hos pasienter med personlig eller familieanamnese (foreldre eller søsken) med stoffmisbruk (inkludert alkoholmisbruk), hos tobakksbrukere og hos pasienter med personlig anamnese med andre sinnslidelser (f.eks. alvorlig depresjon, angst og personlighetsforstyrrelser). Før og i løpet av behandlingen med Fentanyl Sandoz depotplaster, bør det avtales behandlingsmål og en seponeringsplan med pasienten (se punkt 4.2). Før og i løpet av behandlingen bør også pasienten bli informert om risikoene for og tegnene på OUD. Hvis disse tegnene forekommer, skal pasienter bli rådet til å ta kontakt med legen sin.

Pasienter som behandles med opioide legemidler skal overvåkes for tegn på OUD, slik som legemiddelsøkende atferd (f.eks. for tidlig forespørsel om påfyll), spesielt pasienter med økt risiko. Dette omfatter gjennomgang av samtidig bruk av opioider og psykoaktive legemidler (slik som benzodiazepiner). Hos pasienter med tegn og symptomer på OUD bør det vurderes å konsultere en spesialist på stoffavhengighet. Dersom opioidet skal seponeres (se pkt. 4.4).

Lidelser i sentralnervesystemet, inkludert økt intrakranielt trykk.

Fentanylplaster skal brukes med forsiktighet hos pasienter som kan være særlig følsomme for de intrakranielle effektene av CO₂-retensjon, for eksempel pasienter som viser tegn på økt intrakranielt trykk, nedsatt bevissthet eller koma. Fentanylplaster skal brukes med forsiktighet hos pasienter med hjernesvulst.

Hjertesykdom

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

Hypotensjon

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

Nedsatt leverfunksjon

Siden fentanyl blir metabolisert til inaktive metabolitter i leveren, kan nedsatt leverfunksjon svekke eliminasjonen. Dersom pasienter med nedsatt leverfunksjon bruker fentanylplaster, bør de observeres nøye for tegn på fentanyltoksisitet, og dosen av fentanylplaster må om nødvendig reduseres (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Selv om nedsatt nyrefunksjon ikke er forventet å påvirke eliminasjonen av fentanyl i klinisk relevant grad, tilrådes forsiktighet siden fentanyls farmakokinetikk ikke er evaluert i denne pasientgruppen (se pkt. 5.2). Dersom pasienter med nedsatt nyrefunksjon bruker fentanylplaster, bør de observeres nøye for tegn på fentanyltoksisitet, og dosen skal om nødvendig reduseres. Ytterligere begrensninger gjelder opioidnaive pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Feber/påføring av ekstern varme

Fentanylkonsentrasjonen kan øke dersom hudtemperaturen øker (se pkt. 5.2). Pasienter med feber bør derfor overvåkes for uønskede opioideffekter, og dosen av fentanylplaster skal om nødvendig justeres. Det er mulighet for en temperaturavhengig økning av frigjort fentanyl fra plasteret, noe som kan resultere i overdosering og dødsfall.

Alle pasienter bør rådes til å unngå at applikasjonsstedet for fentanylplasteret utsettes for direkte eksterne varmekilder, som varmeputer, elektriske tepper, oppvarmede vannsenger, varme- eller

solariumslamper, solbading eller langvarige varme bad, badstue og varme boblebad.

Serotonergt syndrom

Det bør utvises forsiktighet når fentanyl depotplaster blir administrert samtidig med legemidler som påvirker serotonerge nevrotransmittersystemer.

Interaksjoner med andre legemidler

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

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

Ved mistanke om serotonergt syndrom bør behandling med Fentanyl Sandoz depotplaster seponeres.

CYP3A4-hemmere

Samtidig bruk av fentanylplaster og cytokrom P450 3A4-hemmere (CYP3A4-hemmere) kan medføre en økning i plasmakonsentrasjonen av fentanyl. Dette kan øke eller forlenge både de terapeutiske effektene og bivirkningene av fentanyl og kan føre til alvorlig respirasjonsdepresjon. Samtidig bruk av Fentanyl Sandoz depotplaster og CYP3A4-hemmere anbefales derfor ikke, såfremt ikke nytten oppveier den økte risikoen for bivirkninger. Generelt bør pasienten vente i 2 dager etter avsluttet behandling med en CYP3A4-hemmer før applisering av første Fentanyl Sandoz depotplaster. Varigheten av hemmingen varierer imidlertid, og for noen CYP3A4-hemmere med lang eliminasjonshalveringstid, som amiodaron, eller for tidsavhengige hemmere som erytromycin, idelalisib, nikardipin og ritonavir, kan det hende denne perioden må være lengre. Preparatomtalen til CYP3A4-hemmeren skal derfor konsulteres for virkestoffets halveringstid og varigheten av den hemmende effekten. En pasient som er behandlet med fentanylplaster, bør vente minst 1 uke etter fjerning av siste plaster før behandling med en CYP3A4-hemmer igangsettes. Dersom samtidig bruk av fentanylplaster og en CYP3A4-hemmer ikke kan unngås, anbefales nøye overvåking med hensyn til tegn eller symptomer på økte eller forlengede terapeutiske effekter og bivirkninger av fentanyl (spesielt respirasjonsdepresjon), og administreringen av fentanylplaster må om nødvendig reduseres eller avbrytes (se pkt. 4.5).

Samtidig bruk av blandede opioide agonister/antagonister

Samtidig bruk av buprenorfin, nalbufin eller pentazocin anbefales ikke (se også pkt. 4.5).

Utsiktet eksponering ved plasteroverføring

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

Bruk hos eldre pasienter

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

Mage-tarmkanalen

Opioider øker tonus og reduserer peristaltiske kontraksjoner i glatt muskulatur i mage-tarmkanalen.

Påfølgende forlenget passasjetid gjennom mage-tarmkanalen kan bidra til den forstoppende effekten til fentanyl. Pasientene bør rådes til å ta forholdsregler for å forebygge forstoppelse, og profylaktisk bruk av laksantia bør vurderes. Det bør utvises ekstra forsiktighet hos pasienter med kronisk forstoppelse. Ved bekreftet eller mistenkt paralytisk ileus skal behandling med Fentanyl Sandoz depotplaster seponeres.

Pasienter med myasthenia gravis

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

Pediatrik populasjon

Fentanyl Sandoz depotplaster bør ikke administreres til opioidnaive pediatriske pasienter (se pkt. 4.2). Alvorlig eller livstruende hypoventilering kan potensielt oppstå uansett hvilken dose fentanyl depotplaster som blir administrert.

Bruk av fentanyl depotplaster er ikke undersøkt hos barn under 2 år. Fentanyl Sandoz depotplaster bør kun gis til barn som tåler opioider og er 2 år eller eldre (se pkt. 4.2).

Vær påpasselig med valg av applikasjonssted for fentanylplaster, for å forhindre at barn spiser plasteret (se pkt. 4.2 og 6.6), og følg nøye med på at plasteret sitter godt.

Opioidindusert hyperalgesi

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakodynamikk-relaterte interaksjoner

Sentraltvirkende legemidler / legemidler som hemmer sentralnervesystemet, inkludert alkohol og legemidler som inneholder narkotiske midler som hemmer sentralnervesystemet

Samtidig bruk av fentanyldepotplaster og andre legemidler som hemmer sentralnervesystemet (inkludert benzodiazepiner og andre sedativa/hypnotika, opioider, generelle anestetika, fentiaziner, anxiolytika, sederende antihistaminer, alkohol og narkotiske midler som hemmer sentralnervesystemet), muskelrelaksantia og gabapentinoider (gabapentin og pregabalin) kan gi en uproporsjonal økning i den hemmende effekten av sentralnervesystemet, for eksempel respirasjonsdepresjon, hypotensjon, dyp sedasjon, koma eller død. Samtidig bruk av noen av disse legemidlene og Fentanyl Sandoz depotplaster krever derfor spesiell behandling og observasjon av pasienten. Dose og varighet ved samtidig bruk bør begrenses (se pkt. 4.4).

Monoaminoksydasehemmere (MAO-hemmere)

Fentanyl depotplaster anbefales ikke til pasienter som trenger samtidig behandling med en MAO-hemmer. Det er rapportert alvorlige og uforutsigbare interaksjoner med MAO-hemmere, som innebærer potensering av opiate eller serotonerge effekter. Fentanyl Sandoz depotplaster bør derfor ikke brukes de første 14 dagene etter at behandling med en MAO-hemmer er avsluttet.

Serotonerge legemidler

Samtidig administrering av fentanyl og et serotonergt legemiddel, f.eks. en selektiv serotoninreopptakshemmer (SSRI) eller en serotonin/noradrenalinreopptakshemmer (SNRI) eller en monoaminoksydasehemmer (MAO-hemmer), kan øke risikoen for serotonergt syndrom, en potensielt livstruende tilstand (se også pkt. 4.4).

Samtidig bruk av blandede opioide agonister/antagonister

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

Farmakokinetikkrelaterte interaksjoner

Cytokrom P450 3A4-hemmere (CYP3A4)

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

Samtidig bruk av fentanylplaster og cytokrom P450 3A4-hemmere (CYP3A4) kan føre til økt plasmakonsentrasjon av fentanyl. Dette kan medføre økning i, eller forlengelse av, både den terapeutiske effekten og bivirkningene og kan forårsake alvorlig respirasjonsdepresjon. Graden av interaksjon med sterke CYP3A4-hemmere forventes å være høyere enn med svake eller moderate CYP3A4-hemmere.

Det er rapportert tilfeller av alvorlig respirasjonsdepresjon etter samtidig administrering av CYP3A4-hemmere og transdermal fentanyl, inkludert et fatalt tilfelle etter samtidig administrering med en moderat CYP3A4-hemmer. Samtidig bruk av CYP3A4-hemmere og fentanylplaster anbefales ikke, med mindre pasienten overvåkes nøye (se pkt. 4.4). Eksempler på virkestoffer som kan øke fentanylkonsentrasjonen omfatter: amiodaron, cimetidin, klaritromycin, diltiazem, erytromycin, flukonazol, itraconazol, ketokonazol, nefazodon, ritonavir, verapamil og vorikonazol (denne listen er ikke utfyllende).

Etter samtidig bruk av svake, moderate eller sterke CYP3A4-hemmere og kortvarig intravenøs fentanyladministrering, var reduksjonen av fentanyls clearance vanligvis $\leq 25\%$. Med ritonavir (en sterk CYP3A4-hemmer) ble imidlertid clearance av fentanyl redusert med gjennomsnittlig 67 %. Graden av interaksjoner med CYP3A4-hemmere og langvarig transdermal administrering av fentanyl er ikke kjent, men kan være høyere enn ved kortvarig intravenøs administrering (se også pkt. 4.4).

Cytokrom P450 3A4-induktorer (CYP3A4)

Samtidig bruk av transdermal fentanyl og CYP3A4-induktorer kan føre til redusert plasmakonsentrasjon av fentanyl og redusert terapeutisk effekt. Forsiktighet tilrådes ved samtidig bruk av CYP3A4-induktorer og Fentanyl Sandoz depotplaster. Det kan hende dosen av Fentanyl Sandoz depotplaster må økes eller at det må byttes til et annet analgetikum. I forbindelse med seponering av samtidig behandling med en CYP3A4-induktor, anbefales det at fentanyldosen reduseres og pasienten overvåkes nøye. Effektene av induktoren minsker gradvis. Det kan føre til økt plasmakonsentrasjon av fentanyl, noe som kan øke eller forlenge både de terapeutiske effektene og bivirkningene, samt forårsake alvorlig respirasjonsdepresjon. Nøye overvåking bør fortsette inntil stabile legemiddeleffekter er oppnådd. Eksempler på virkestoffer som kan redusere plasmakonsentrasjonen av fentanyl omfatter: karbamazepin, fenobarbital, fenytoin og rifampicin (denne listen er ikke utfyllende).

Pediatriisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det finnes ikke tilstrekkelige data på bruk av fentanyl depotplaster hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist en viss reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Den mulige risikoen for mennesker er ikke kjent, selv om det er vist at fentanyl som intravenøst anestetikum krysser placenta ved graviditet hos mennesker. Neonatalt abstinenssyndrom er rapportert hos nyfødte spedbarn der moren har brukt fentanyl depotplaster kronisk under svangerskapet. Fentanyl Sandoz depotplaster bør ikke brukes under svangerskap, såfremt det ikke er helt nødvendig.

Fentanyl Sandoz depotplaster anbefales ikke brukt under fødsel, da det ikke skal brukes til behandling av akutte eller postoperative smerter (se pkt. 4.3). Fentanyl krysser dessuten placenta, og bruk av Fentanyl Sandoz depotplaster under fødsel kan føre til respirasjonsdepresjon hos det nyfødte spedbarnet.

Amming

Fentanyl utskilles i morsmelk hos mennesker og kan forårsake sedasjon/respirasjonsdepresjon hos et diende spedbarn. Amming bør derfor avbrytes under behandling med Fentanyl Sandoz depotplaster og i minst 72 timer etter at plasteret er fjernet.

Fertilitet

Det finnes ingen kliniske data vedrørende effektene av fentanyl på fertilitet. Noen studier på rotter har vist redusert fertilitet og økt embryomortalitet ved doser som var toksiske for mordyret (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Fentanyl depotplaster kan svekke den mentale og/eller fysiske evne som er nødvendig for å utføre potensielt farlige oppgaver, som å kjøre bil eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sikkerheten av fentanyl depotplaster ble evaluert hos 1565 voksne og 289 pediatriske pasienter som deltok i 11 kliniske studier (1 dobbeltblind, placebo-kontrollert; 7 åpne, aktiv-kontrollerte; 3 åpne, ikke-kontrollerte) ved behandling av kronisk malign eller ikke-malign smerte. Disse personene fikk minst én dose fentanylplaster, og dette genererte sikkerhetsdata.

Basert på samlede sikkerhetsdata fra disse kliniske studiene, var de hyppigst rapporterte bivirkningene (dvs. ≥ 10 % insidens): kvalme (35,7 %), oppkast (23,2 %), obstipasjon (23,1 %), somnolens (15,0 %), svimmelhet (13,1 %) og hodepine (11,8 %).

Bivirkningene som er rapportert ved bruk av fentanylplaster i disse kliniske studiene, inkludert de ovennevnte bivirkningene, og etter markedsføring, er oppgitt i tabell 5 nedenfor.

Bivirkningene er fordelt i frekvensgrupper basert på følgende termer: Svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Bivirkningene blir oppgitt i henhold til organklasser og etter fallende alvorlighetsgrad innenfor hver frekvenskategori.

Tabell 5: Bivirkninger hos voksne og pediatriske pasienter					
Organklasser	Frekvenskategori				
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet		Overfølsomhet			Anafylaktisk sjokk, anafylaktisk reaksjon, anafylaktoid reaksjon,
Endokrine sykdommer					Androgenmangel

Tabell 5: Bivirkninger hos voksne og pediatriske pasienter					
Organklassesystem	Frekvenskategori				
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Stoffskifte- og ernærings-betingede sykdommer		Anoreksi			
Psykiatriske lidelser		Insomni, depresjon, angst, forvirringstilstand, hallusinasjoner	Agitasjon, desorientering, euforisk stemningsleie		Delirium, avhengighet
Nevrologiske sykdommer	Somnolens, svimmelhet, hodepine	Tremor, parestesi	Hypoestesi, kramper (inkludert kloniske kramper og grand mal), amnesi, nedsatt bevissthet, bevisstløshet		
Øyesykdommer			Tåkesyn	Miose	
Sykdommer i øre og labyrint		Vertigo			
Hjertesykdommer		Palpitasjoner, takykardi	Bradykardi, cyanose		
Karsykdommer		Hypertensjon	Hypotensjon		
Sykdommer i respirasjons-organer, thorax og mediastinum		Dyspné	Respirasjons depresjon, åndenød	Apné, hypo-ventilering	Bradypné
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme, oppkast, obstipasjon	Diaré, munntørrhet, magesmerter, smerter i øvre abdomen, dyspepsi	Ileus	Subileus	
Hud- og underhuds-sykdommer		Hyperhidrose, pruritus, utslett, erytem	Eksem, allergisk dermatitt, hudlidelse, dermatitt, kontaktdermatitt		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Muskelspasmer	Muskel-trekninger		
Sykdommer i nyre og urinveier		Urinretensjon			
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer			Erekttil dysfunksjon, seksuell dysfunksjon		

Tabell 5: Bivirkninger hos voksne og pediatriske pasienter					
Organklassesystem	Frekvenskategori				
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Fatigue, perifert ødem, asteni, sykdomsfølelse, kuldefølelse	Reaksjoner på applikasjonsstedet, influensa-lignende sykdom, følelse av endret kroppstemperatur, overfølsomhet på applikasjonsstedet, abstinenssyndrom, pyreksi*	Dermatitt på applikasjonsstedet, eksem på applikasjonsstedet,	Toleranse

* den tildelte frekvens (mindre vanlige) er basert på analyser av insidens som omfattet kun kliniske studier på voksne og pediatriske pasienter med ikke-kreftrelatert smerte.

Pediatrisk populasjon

Sikkerheten til fentanyl depotplaster ble evaluert hos 289 pediatriske pasienter (< 18 år) som deltok i 3 kliniske studier med behandling av kronisk eller kontinuerlig smerte av malign eller ikke-malign opprinnelse. Disse pasientene fikk minst én dose av fentanyl depotplaster, og dette genererte sikkerhetsdata (se pkt. 5.1).

Sikkerhetsprofilen hos barn og ungdom som ble behandlet med fentanylplaster var omtrent som hos voksne. Ingen risiko ble identifisert i den pediatriske populasjonen utover det som var forventet ved bruk av opioider for lindring av smerte forbundet med alvorlig sykdom, og det synes ikke å være noen spesifikk pediatrisk risiko forbundet med bruk av fentanylplaster hos barn helt ned til 2 års alder, når de blir brukt som angitt.

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

Toleranse

Toleranse kan utvikles ved gjentatt bruk.

Legemiddelavhengighet

Gjentatt bruk av Fentanyl Sandoz depotplaster kan føre til legemiddelavhengighet, selv ved terapeutiske doser. Risikoen for legemiddelavhengighet kan variere etter en pasients individuelle risikofaktorer, dosering og varigheten av opioidbehandling (se punkt 4.4).

Opioid abstinenssymptomer (som kvalme, oppkast, diaré, angst og skjelving) kan opptre hos noen pasienter etter bytte fra tidligere opioid analgetikum til fentanylplaster eller dersom behandlingen plutselig seponeres (se pkt. 4.2).

Det er rapportert svært sjeldne tilfeller av abstinenssyndrom hos nyfødte spedbarn når moren har brukt fentanylplaster kronisk under svangerskapet (se pkt. 4.6).

Det er rapportert tilfeller av serotonergt syndrom når fentanyl ble administrert samtidig med kraftig serotonerge legemidler (se pkt. 4.4. og 4.5).

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Tegn og symptomer

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

Behandling

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

Hvis den kliniske situasjonen tilsier det, skal frie luftveier sikres og vedlikeholdes, om mulig med orofaryngeal luftveisslange eller endotrakeal slange, og oksygen bør administreres og respirasjonen kontrolleres og assisteres etter forholdene. Adekvat kroppstemperatur og væskeinntak bør vedlikeholdes.

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Analgetika, opioider, fenylnpiperidinderivater,
ATC-kode: N02AB03

Virkningsmekanisme

Fentanyl er et opioidanalgetikum, som hovedsakelig bindes til μ -reseptorene. De primære terapeutiske virkningene er smertelindring og sedasjon.

Pediatrisk populasjon

Sikkerheten av fentanylplaster ble evaluert i 3 åpne studier på 289 pediatriske pasienter med kronisk smerte, i alderen 2 til 17 år. Åtti av barna var i alderen 2 til 6 år. Av de 289 personene som deltok i disse 3 studiene, startet 110 behandling med fentanylplaster i en dose på 12,5 mikrog/time. Av disse 110 personene hadde 23 (20,9 %) tidligere fått < 30 mg perorale morfinekvivalenter per døgn, 66 (60,0 %) hadde fått 30 til 44 mg perorale morfinekvivalenter per døgn, og 12 (10,9 %) hadde fått minst 45 mg perorale morfinekvivalenter per døgn (data ikke tilgjengelig for 9 [8,2 %] personer). Startdoser på 25 mikrog/time og høyere ble brukt av de resterende 179 personene, hvorav 174 (97,2 %) hadde stått på opioiddoser på minst 45 mg perorale morfinekvivalenter per døgn. Blant de resterende 5 personene med en startdose på minst 25 mikrog/time, som tidligere fikk opioiddoser på <45 mg perorale morfinekvivalenter per døgn, hadde 1 (0,6 %) tidligere fått <30 mg perorale morfinekvivalenter per døgn og 4 (2,2 %) hadde fått 30 til 44 mg perorale morfinekvivalenter per døgn (se pkt. 4.8).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Fentanyl Sandoz depotplaster gir kontinuerlig systemisk frisetting av fentanyl under den 72-timers bruksperioden. Etter applisering av fentanyl depotplaster absorberer huden under systemet fentanyl, og et depot av fentanyl blir konsentrert i det øvre hudlaget. Fentanyl blir deretter tilgjengelig i systemisk sirkulasjon. Polymermatriksen og diffusjonen av fentanyl gjennom hudlagene sikrer at frisettingshastigheten er relativt konstant. Konsentrasjonsgradienten mellom systemet og den lavere konsentrasjonen i huden driver frisettingen av virkestoffet. Gjennomsnittlig biotilgjengelighet av fentanyl etter applisering av depotplasteret er 92 %.

Etter første applisering av Fentanyl Sandoz depotplaster øker serumkonsentrasjonen av fentanyl gradvis, flater ut mellom 12 og 24 timer og forblir relativt konstant resten av den 72-timers bruksperioden. På slutten av den andre 72-timers perioden er steady-state serumkonsentrasjon oppnådd og blir opprettholdt under påfølgende bruk av plaster av samme størrelse.

På grunn av akkumulering er AUC- og C_{max} -verdiene over et doseringsintervall ved steady-state omtrent 40 % høyere etter én applikasjon. Pasientene når og opprettholder en steady-state serumkonsentrasjon som er bestemt av individuell variasjon i hudpermeabilitet og kroppsclearance av fentanyl. Det er observert høy variabilitet fra person til person.

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

En økning av hudtemperaturen kan forsterke absorpsjonen av transdermalt applisert fentanyl (se pkt. 4.4). En økning i hudtemperaturen på grunn av en lavt innstilt varmepute som ble plassert over fentanylplasteret de første 10 timene etter en enkeltapplisering, ga 2,2 ganger høyere gjennomsnittlig AUC-verdi for fentanyl, og gjennomsnittskonsentrasjonen på slutten av oppvarmingen var 61 %.

Distribusjon

Fentanyl blir raskt distribuert til forskjellige vev og organer, slik det store distribusjonsvolumet indikerer (3 til 10 liter/kg etter intravenøs administrering til pasienter). Fentanyl akkumuleres i skjelettmuskulatur og fett og blir frisatt langsomt til blodet.

I en studie av kreftpasienter som ble behandlet med transdermal fentanyl, var gjennomsnittlig plasmaproteinbinding 95 % (variasjonsbredde 77-100 %). Fentanyl krysser enkelt blod/hjernebarrieren. Det krysser også placenta og utskilles i morsmelk.

Biotransformasjon

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

Eliminasjon

Etter 72 timers bruk av et plaster er gjennomsnittlig halveringstid i området 20 til 27 timer. På grunn av fortsatt absorpsjon av fentanyl fra huddepotet etter at plasteret er fjernet, er halveringstiden til fentanyl etter transdermal administrering ca. 2 til 3 ganger lengre enn ved intravenøs administrering.

Etter intravenøs administrering er gjennomsnittlig totalclearance på tvers av studier generelt mellom 34 og 66 liter/time.

I løpet av 72 timers intravenøs fentanyladministrering er omtrent 75 % av dosen utskilt i urinen og omtrent 9 % av dosen i avføringen. Ekskresjon skjer hovedsakelig som metabolitter, og mindre enn 10 % av dosen utskilles som uforandret virkestoff.

Linearitet/ikke-linearitet

Serumkonsentrasjonen av fentanyl er proporsjonal med størrelsen på Fentanyl Sandoz depotplaster. Farmakokinetikken til transdermal fentanyl blir ikke endret ved gjentatt applikasjon.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Det er høy variabilitet fra person til person når det gjelder fentanyls farmakokinetikk, forholdet mellom fentanylkonsentrasjon, terapeutisk effekt og bivirkninger, samt opioidtoleranse. Laveste effektive fentanylkonsentrasjon avhenger av smerteintensitet og tidligere bruk av opioid behandling. Både den laveste effektive konsentrasjonen og den toksiske konsentrasjonen øker med toleransen. Et optimalt terapeutisk konsentrasjonsområde for fentanyl kan derfor ikke fastslås. Justering av den individuelle fentanyldosen må være basert på pasientens respons og toleransenivå. Etter applisering av det første plasteret og etter en doseøkning må man ta i betraktning 12 til 24 timers forsinkelse av effekt.

Spesielle pasientgrupper

Eldre

Data fra studier med intravenøs administrering av fentanyl, tyder på at eldre pasienter kan ha redusert clearance, forlenget halveringstid og være mer sensitive overfor virkestoffet enn yngre pasienter. I en studie hvor det ble benyttet fentanylplastre, var ikke farmakokinetikken hos friske eldre personer signifikant forskjellig fra farmakokinetikken hos friske unge personer, men maksimal serumkonsentrasjon tenderte til å være lavere og gjennomsnittsverdier for halveringstid ble forlenget til omtrent 34 timer. Eldre pasienter bør observeres nøye med hensyn til tegn på fentanyltoksisitet, og dosen må om nødvendig reduseres (se pkt. 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

Innvirkningen av nedsatt nyrefunksjon på farmakokinetikken til fentanyl forventes å være begrenset, siden urinutskillelsen av uforandret fentanyl er mindre enn 10 % og ingen kjente metabolitter elimineres via nyrene. Siden innvirkningen av nedsatt nyrefunksjon på farmakokinetikken til fentanyl ikke er evaluert, anbefales det imidlertid å utvise forsiktighet (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Pasienter med nedsatt leverfunksjon bør observeres nøye med hensyn til tegn på fentanyltoksisitet, og dosen av Fentanyl Sandoz depotplaster må om nødvendig reduseres (se pkt. 4.4). Data for personer med cirrhose og simulerte data for personer med forskjellig grad av nedsatt leverfunksjon, som ble behandlet med transdermal fentanyl, tyder på at fentanylkonsentrasjonen økes og fentanylclearance reduseres, sammenlignet med personer med normal leverfunksjon. Simuleringene tyder på at steady-state AUC for pasienter med leversykdom Child-Pugh klasse B (Child-Pugh-score = 8) vil være 1,36 ganger høyere enn for pasienter med normal leverfunksjon (Klasse A; Child-Pugh-score = 5,5). Når det gjelder pasienter med leversykdom klasse A (Child-Pugh-score = 12,5), indikerer resultatene at fentanyl akkumuleres ved hver administrering, noe som fører til at disse pasientene har omtrent 3,72 ganger høyere AUC ved steady fase.

Pediatrisk populasjon

Fentanylkonsentrasjonen ble målt hos over 250 barn i alderen 2 til 17 år, som fikk applisert fentanylplastre i et doseområde på 12,5 til 300 mikrog/time. Etter korrigering for kroppsvekt, synes clearance (liter/time/kg) å være omtrent 80 % høyere hos barn i alderen 2 til 5 år og 25 % høyere hos barn i alderen 6 til 10 år, sammenlignet med barn i alderen 11 til 16 år, som forventes å ha lignende clearance som voksne. Disse funnene er tatt i betraktning ved bestemmelse av doseringsanbefalingene for pediatriske pasienter (se pkt. 4.2 og 4.4).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data viser ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle toksisitetsstudier

med gjentatt dosering.

Det er utført standardstudier av reproduksjons- og utviklingstoksisitet ved bruk av parenteral administrering av fentanyl. I en rottestudie påvirket ikke fentanyl hanners fertilitet. Noen studier med hunnrotter viste redusert fertilitet og økt embryodødelighet.

Virkningene på embryoet skyldtes maternal toksisitet og ikke direkte effekter av substansen på embryoet under utvikling. Det var ingen indikasjoner på teratogene virkninger i studier med to arter (rotter og kaniner). I en studie av pre- og postnatal utvikling ble overlevelsesraten for avkom signifikant redusert ved doser som ga lett redusert maternal vekt. Denne effekten kan skyldes enten endret omsorg fra moren eller en direkte effekt av fentanyl på avkom. Virkninger på somatisk utvikling og atferd hos avkom ble ikke observert.

Mutagenitetstester i bakterier og gnagere ga negative resultater. I likhet med andre opioide analgetika induiserte fentanyl mutagene effekter i pattedyrceller *in vitro*. En mutagen risiko ved bruk av terapeutiske doser synes å være usannsynlig, siden effektene forekom bare ved høye konsentrasjoner.

En karsinogenitetsstudie (daglig subkutan injeksjon av fentanylhydroklorid til Sprague Dawley-rotter i to år) medførte ingen funn som tyder på onkogen potensial.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Beskyttelseslag:

Polyetylentereftalat, silikonbehandlet

Selvklebende matrikssjikt:

Akrylatvinylacetatpolymer

Bakfilm:

Polyetylentereftalat folie

Blekk til trykk

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Depotplastrene er pakket individuelt i barnesikre poser av PETP/Al/PE.

Pakningene inneholder 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 10, 14, 16 og 20 depotplastre.

Sykehuspakninger med 5 depotplastre.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Brukte plastre skal brettes sammen slik at limsidene festes til hverandre, og deretter skal de kastes på en sikker måte. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sandoz A/S,
Edvard Thomsens Vej 14
2300 København S
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Fentanyl Sandoz 12 mikrog/time:	07-5004
Fentanyl Sandoz 25 mikrog/time:	07-5005
Fentanyl Sandoz 50 mikrog/time:	07-5007
Fentanyl Sandoz 75 mikrog/time:	07-5008
Fentanyl Sandoz 100 mikrog/time:	07-5009

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 30.06.2009
Dato for siste fornyelse: 04.08.2013

10. OPPDATERINGSDATO

17.08.2023