103SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Fentanyl Alvogen 12 míkrógrömm/klst. forðaplástur.
Fentanyl Alvogen 25 míkrógrömm/klst. forðaplástur.
Fentanyl Alvogen 50 míkrógrömm/klst. forðaplástur.
Fentanyl Alvogen 100 míkrógrömm/klst. forðaplástur.

2. INNIHALDSLÝSING

Fentanyl Alvogen 12 míkrógrömm/klst. forðaplástur
Úr hverjum plástri losna 12,5 míkrógrömm af fentanyli á klukkustund. Hver 3,75 cm^2 plástur inniheldur 2,063 mg af fentanyli.

Fentanyl Alvogen 25 míkrógrömm/klst. forðaplástur
Úr hverjum plástri losna 25 míkrógrömm af fentanyli á klukkustund. Hver 7,5 cm^2 plástur inniheldur 4,125 mg af fentanyli.

Fentanyl Alvogen 50 míkrógrömm/klst. forðaplástur
Úr hverjum plástri losna 50 míkrógrömm af fentanyli á klukkustund. Hver 15 cm^2 plástur inniheldur 8,25 mg af fentanyli.

Fentanyl Alvogen 100 míkrógrömm/klst. forðaplástur
Úr hverjum plástri losna 100 míkrógrömm af fentanyli á klukkustund. Hver 30 cm^2 plástur inniheldur 16,5 mg af fentanyli.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Forðaplástur.

Fentanyl Alvogen 12 míkrógrömm/klst. forðaplástur
Gegnsær litlaus plástur með blárri áletrun á filmunni á bakhliðinni: „fentanyl 12 µg/h“.

Fentanyl Alvogen 25 míkrógrömm/klst. forðaplástur
Gegnsær litlaus plástur með blárri áletrun á filmunni á bakhliðinni: „fentanyl 25 µg/h“.

Fentanyl Alvogen 50 míkrógrömm/klst. forðaplástur
Gegnsær litlaus plástur með blárri áletrun á filmunni á bakhliðinni: „fentanyl 50 µg/h“.

Fentanyl Alvogen 100 míkrógrömm/klst. forðaplástur
Gegnsær litlaus plástur með blárri áletrun á filmunni á bakhliðinni: „fentanyl 100 µg/h“

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Fullorðnir

Fentanyl Alvogen er ætlað til meðferðar á miklum, langvinnum verkjum þegar þörf er á samfelldri langtíma meðferð með ópíóíðum.

Börn
Langtíma meðferð við miklum langvinnum verkjum hjá börnum frá 2 ára aldri, sem fá meðferð með ópíóíðlyfjum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar
Fentanyl Alvogen skammtar eiga að vera einstaklingsbundnir, byggðir á ástandi sjúklingsins og þá á að endurmeta reglulega eftir að meðferð er hafin. Nota skal minnsta virka skammt. Plástrarnir eru hannaðir til að losa u.þ.b. 12, 25, 50 og 100 míkrógröm/klst. af fentanyli út í blóðrás, sem jafngildir u.þ.b. 0,3, 0,6, 1,2 og 2,4 mg á dag, talið í sömu röð.

Val á upphafsskammti
Ákjósanlegur upphafsskammtur af Fentanyl Alvogen á að byggjast á núverandi notkun sjúklingsins á ópíóíðum. Ráðlagt er að nota Fentanyl Alvogen hjá sjúklingum sem áður hafa þolað ópíóíða. Aðrir þættir sem hafa þarf í huga eru almennt heilsufar og sjúkdómsástand sjúklingsins, þ.m.t. líkamsstærð, aldur og hversu veikburða sjúklingurinn er, sem og umfang ópíóíðþols.

Fullorðnir Sjúklingar með ópíóíðþol
Til að skipta frá ópíóíðum til inntöku eða stungulyfi í Fentanyl Alvogen, sjá umreiknitöflu fyrir jafngilda skammta hér á eftir. Skammtinn má síðan auka eða minnka smám saman ef þörf krefur, um annaðhvort 12 eða 25 µg/klst., til að ná minnsta viðeigandi skammti af Fentanyl Alvogen eftir svörun og þörf fyrir verkjalyf til viðbótar.

Sjúklingar sem hafa ekki fengið ópíóíða áður
Yfirleitt er notkun um húð ekki ráðlögð hjá sjúklingum sem ekki hafa fengið ópíóíða áður. Íhuga skal aðrar íkomuleiðir (til inntöku eða stungulyf). Til að fyrirbyggja ofskömmtun er ráðlagt að sjúklingar sem ekki hafa fengið ópíóíða áður fái litla skammta af ópíóíðum með hraða losun (t.d. morphin, hydromorfon, oxicodon, tramadol og codein) sem auka á smám saman þar til verkjastillandi skammti sem jafngildir Fentanyl Alvogen 12 µg/klst. eða 25 µg/klst. er náð. Sjúklingar geta síðan skipt yfir í Fentanyl Alvogen.

Þegar ekki er talið mögulegt að hefja notkun ópíóíða til inntöku og Fentanyl Alvogen er talið eina viðeigandi meðferðarúrræðið hjá sjúklingum sem hafa ekki fengið ópíóíða áður, á aðeins að íhuga minnsta upphafsskammt (þ.e. 12 µ/klst.). Við slíkar aðstæður þarf að fylgjast náið með sjúklingnum. Hætta er á alvarlegri, lífshættulegri öndunarbælingu, jafnvel þegar minnsti skammtur Fentanyl Alvogen er notaður við upphafsmeðferð hjá sjúklingum sem hafa ekki fengið ópíóíða áður (sjá kafla 4.4 og 4.9).

Breytt í jafngilda skammta
Hjá sjúklingum sem nota ópíóíð verkjalyf á að byggja upphafsskammt Fentanyl Alvogen á dagskammti fyrri ópíóíða meðferðar. Til að reikna út viðeigandi upphafsskammt Fentanyl Alvogen á að fylgja eftirfarandi.

1. Reiknið út magn 24 klst. skammts (mg/dag) ópíóíða sem verið er að nota.
2. Umreiknið það magn í jafngildisskammt af morphini til inntöku á 24 klst. með margföldunarstuðli í töflu 1 fyrir viðeigandi íkomuleið.
3. Til að fá þann skammt af Fentanyl Alvogen sem samsvarar útreiknuðum 24 klst. jafngildisskammti af morphini á að nota töflu 2 eða 3 til að breyta skammtinum eins og hér segir:
    a. Tafla 2 er fyrir fullorðna sjúklinga sem þurfa að skipta um ópíóíða eða sem eru klíníska óstöðugir (hlutfallið á milli morphins til inntöku og fentanyls um húð sem notað er við umreikning er 150:1)

b. Tafla 3 er fyrir fullorðna sjúklinga á stöðugri ópíóíð meðferð sem þolist vel (hlutfallið á milli morphins til inntöku og fentanyls um húð sem notað er við umreikning er 100:1).

Tafla 1: Umreiknitafla – Margföldunarstuðull til að breyta dagskammti ópíóíða í jafngildi 24 klst. skammts af morphini til inntöku
(mg/dag af fyrri ópíóíða x stuðull = jafngildi 24 klst. skammts af morphini til inntöku)

Fyrri ópíóíð	**Lyfjagjöf**	**Margföldunarstuðull**
morphin	til inntöku	1[a]
	stungulyf	3
buprenorphin	undir tungu	75
	stungulyf	100
codein	til inntöku	0,15
	stungulyf	0,23[b]
diamorphin	til inntöku	0,5
	stungulyf	6[b]
fentanyl	til inntöku	-
	stungulyf	300
hydromorphon	til inntöku	4
	stungulyf	20[b]
ketobemidon	til inntöku	1
	stungulyf	3
levorphanol	til inntöku	7,5
	stungulyf	15[b]
methadon	til inntöku	1,5
	stungulyf	3[b]
oxycodon	til inntöku	1,5
	stungulyf	3
oxymorphon	í endaþarm	3
	stungulyf	30[b]
pethidin	til inntöku	-
	stungulyf	0,4[b]
tapentadol	til inntöku	0,4
	stungulyf	-
tramadol	til inntöku	0,25
	stungulyf	0,3

[a]Virkni morphins eftir inntöku eða til notkunar í vöðva er byggð á klínískri reynslu hjá sjúklingum með langvinna verki.
[b]Byggt á rannsókn með stökum skammti þar sem gjöf hvers virks efnis í vöðva var borin saman við morphin til að staðfesta hlutfallslega virkni. Skammtar til inntöku eru þeir sem ráðlagðir eru þegar skipt er úr stungulyfi í lyf gefið til inntöku.

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

Tafla 2: Ráðlagður upphafsskammtur af Fentanyl Alvogen byggt á dagskammti af morphini til inntöku (fyrir fullorðna sjúklinga sem þurfa að skipta um ópíóíða eða sem eru klínískt óstöðugir: hlutfallið milli morphins til inntöku og fentanyls um húð sem notað er við umreikning er 150:1)[1]

Morphin til inntöku á 24 klst. (mg/dag)	Fentanyl Alvogen skammtur (µg/klst.)
<90	12
90-134	25
135-224	50
225-314	75
315-404	100
405-494	125
495-584	150
585-674	175
675-764	200
765-854	225
855-944	250
945-1034	275
1.035-1.124	300

[1]Í klínískum rannsóknum voru þessi skammtabil daglegra skammta af morphini til inntöku notuð sem grunnur fyrir skipti yfir
í fentanyl forðaplástra.

Tafla 3: Ráðlagður upphafsskammtur af Fentanyl Alvogen byggt á dagskammti af morphini til inntöku (fyrir fullorðna sjúklinga á stöðugri ópíóíð meðferð sem þolist vel: hlutfallið milli morphins til inntöku og fentanyls um húð sem notað er við umreikning er 100:1)

Morphin til inntöku á 24 klst. (mg/dag)	Fentanyl Alvogen skammtur (µg/klst.)
≤ 44	12
45-89	25
90-149	50
150-209	75
210-269	100
270-329	125
330-389	150
390-449	175
450-509	200
510-569	225
570-629	250
630-689	275
690-749	300

Fyrsta mat á hámarksverkjastillandi áhrifum Fentanyl Alvogen getur ekki farið fram fyrr en forðaplásturinn hefur verið á í 24 klst. Þessi biðtími er vegna þess að sermisþéttni fentanyls fer stigvaxandi fyrstu 24 klst. eftir að plásturinn er settur á.

Því skal draga smám saman úr fyrri verkjalyfjameðferð eftir að fyrsti plásturinn hefur verið settur á þar til verkjastillandi áhrifum Fentanyl Alvogen er náð.

Skammtaaðlögun og viðhaldsmeðferð
Skipta á um Fentanyl Alvogen plástur á 72 klst. fresti.

Stilla skal skammtinn einstaklingsbundið smám saman, byggt á meðalnotkun viðbótarverkjalyfja á dag, þar til jafnvægi á milli verkjastillingar og því hvernig lyfið þolist er náð. Venjulega er skammtur aukinn um 12 µg/klst. eða 25 µg/klst. í einu, þó þarf að taka tillit til viðbótarverkjalyfja (morphin til

inntöku 45/90 mg/dag ≈ Fentanyl Alvogen 12/25 µg/klst.) og þess hversu slæmir verkirnir eru. Eftir að skammtur hefur verið aukinn getur tekið allt að 6 daga að ná jafnvægi með nýja skammtinum. Eftir skammtaaukningu eiga sjúklingar því að vera með plásturinn með stærri skammtinum í tvö 72 klst. tímabil áður en frekari skammtaaukning er gerð.

Fyrir stærri skammta en 100 µg/klst. má nota fleiri en einn Fentanyl Alvogen plástur. Sjúklingarnir geta tímabundið þurft skammverkandi verkjalyf til viðbótar við gegnumbrotsverkjum. Íhuga skal viðbótarmeðferð, aðra verkjastillandi meðferð eða að gefa ópíóíða á annan hátt, þegar skammtur Fentanyl Alvogen fer yfir 300 µg/klst.

Ef verkjastilling er ónóg eftir fyrsta plásturinn má í þetta eina skipti setja nýjan Fentanyl Alvogen plástur með sama styrkleika eftir 48 klst. eða auka skammtinn eftir 72 klst.

Ef setja þarf nýjan plástur (t.d. ef plástur dettur af) áður en 72 klst. eru liðnar, á að setja nýjan plástur með sama styrkleika annars staðar á húðina. Þetta getur valdið aukinni sermisþéttni (sjá kafla 5.2) og fylgjast þarf náið með sjúklingnum.

Meðferðarlengd og markmið
Áður en meðferð með fentanýl forðaplástri er hafin skal ákveða í samráði við sjúklinginn um meðferðaráætlun, þar á meðal meðferðarlengd og meðferðarmarkmið og áætlun um lok meðferðar, í samræmi við verkjastjórnunarleiðbeiningar. Meðan á meðferð stendur skal vera reglulegt samband milli læknisins og sjúklings til að meta þörf á áframhaldandi meðferð og til að meta hvenær hætta eigi meðferð og aðlaga skammta, ef þörf krefur. Ef ekki er hægt að ná fullnægjandi stjórn á verkjum skal íhuga möguleikann á ofursársaukanæmi, þolmyndun og framvindu undirliggjandi sjúkdóms (sjá kafla 4.4).

Meðferð með Fentanyl Alvogen hætt
Ef nauðsynlegt er að hætta meðferð með Fentanyl Alvogen skal í staðinn hefja meðferð með öðrum ópíóíðum með litlum upphafsskammti sem síðan er aukinn smám saman. Þetta er vegna þess að þéttni fentanyls minnkar smám saman eftir að Fentanyl Alvogen forðaplásturinn hefur verið fjarlægður. Það geta liðið 20 klst. eða meira þar til sermisþéttni fentanyls hefur minnkað um 50%. Almennt skal hætta meðferð með verkjalyfjum úr flokki ópíóíða smám saman til að koma í veg fyrir fráhvarfseinkenni (sjá kafla 4.8).

Hugsanlegt er að sumir sjúklingar fái fráhvarfseinkenni ópíóíða eftir að skipt er um meðferð eða við skammtabreytingu. Til þess að koma í veg fyrir að skammtur nýja verkjalyfsins verði of stór og valdi hugsanlega ofskömmtun á eingöngu að nota nota töflu 1, 2 og 3 þegar verið er að breyta úr meðferð með öðrum ópíóíðum yfir í Fentanyl Alvogen en ekki þegar verið er að breyta frá Fentanyl Alvogen yfir í aðra meðferð.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir
Fylgjast skal vel með öldruðum sjúklingum og aðlaga skammtinn einstaklingsbundið, byggt á ástandi sjúklings (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Hjá öldruðum sem hafa ekki fengið ópíóíða áður skal aðeins íhuga meðferð ef ávinningur vegur þyngra en áhætta. Í þeim tilvikum á aðeins Fentanyl Alvogen 12 µg/klst. að koma til greina sem upphafsmeðferð.

Skert lifrar- og nýrnastarfsemi
Fylgjast skal vel með sjúklingum með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi og aðlaga skammtinn einstaklingsbundið, byggt á ástandi sjúklings (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Hjá sjúklingum sem hafa ekki fengið ópíóíða áður og eru með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi á aðeins að hugleiða meðferð ef ávinningur vegur þyngra en áhætta. Í þeim tilvikum á aðeins Fentanyl Alvogen 12 µg/klst. að koma til greina sem upphafsmeðferð.

<u>*Börn*</u>

Börn, 16 ára og eldri
Fylgið skömmtun fyrir fullorðna.

Börn, 2-16 ára
Fentanyl Alvogen má aðeins nota handa börnum (2-16 ára) sem myndað hafa þol fyrir ópíóíðum og eru að fá a.m.k. jafngildi 30 mg af morphini til inntöku á dag. Til að skipta frá ópíóíðum til inntöku eða stungulyfi yfir í Fentanyl Alvogen hjá börnum, sjá umreiknitöflu (tafla 1) og Ráðlagðir skammtar af Fentanyl Alvogen hjá börnum, byggt á dagskammti af morphini inntöku (tafla 4).

Tafla 4: Ráðlagðir skammtar af Fentanyl Alvogen hjá börnum[1] , byggt á dagskammti af morphini til inntöku[2]

Morphin til inntöku á 24 klst. (mg/dag)	Fentanyl Alvogen skammtur (µg/klst.)
30-44	12
45-134	25

[1]Skipti yfir í Fentanyl Alvogen-skammta stærri en 25 µg/klst. er gerð á sama hátt hjá börnum og hjá fullorðnum (sjá töflu 2).
[2]Í klínískum rannsóknum voru þessi skammtabil af morphinskömmtum til inntöku á dag notuð til viðmiðunar þegar breytt var yfir í fentanyl forðaplástra.

Í tveimur rannsóknum hjá börnum var gætt hófsemi við útreikninga á skömmtum af fentanyl forðaplástrum: 30 mg til 44 mg af morphini til inntöku á dag eða samsvarandi skammti ópíóíða var skipt út fyrir einn fentanyl 12 µg/klst. plástur. Hafa þarf í huga að þessi umreiknitafla fyrir börn á aðeins við þegar skipt er úr morphini til inntöku (eða jafngildi þess) yfir í fentanyl plástra. Ekki er hægt að nota umreiknitöfluna þegar skipt er úr fentanyl plástrum yfir í aðra ópíóíða, því það getur valdið ofskömmtun.

Ákjósanleg verkjastillandi áhrif fyrsta Fentanyl Alvogen plástursins nást ekki á fyrstu 24 klst. Því skal gefa sjúklingnum venjulegan skammt af fyrra verkjalyfi fyrstu 12 klst. eftir að skipt er yfir í Fentanyl Alvogen. Á næstu 12 klst. á einungis að gefa fyrri verkjalyf byggt á klínískri þörf.

Ráðlagt er að fylgjast með sjúklingnum með tilliti til aukaverkana, sem geta m.a. verið vanöndun, í a.m.k. 48 klst. eftir að meðferð með Fentanyl Alvogen er hafin eða eftir skammtaaukningu (sjá kafla 4.4).

Fentanyl Alvogen er ekki ætlað börnum yngri en tveggja ára, þar sem ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun.

Skammtaaðlögun og viðhaldsmeðferð hjá börnum
Skipta á um Fentanyl Alvogen plástur á 72 klst. fresti. Skammtinn skal auka einstaklingsbundið þar til jafnvægi á milli verkjastillandi áhrifa og því hvernig lyfið þolist er náð. Ekki má auka skammtinn fyrr en að 72 klst. liðnum. Ef verkjastillandi áhrif Fentanyl Alvogen eru ekki nægileg skal gefa morphin eða annan skammverkandi ópíóíða til viðbótar. Það fer eftir þörf á viðbótarverkjalyfjum og verkjaástandi barnsins hvort auka eigi skammtinn. Skammta á að aðlaga smám saman í 12 µg/klst. þrepum.

<u>Lyfjagjöf</u>
Fentanyl Alvogen er ætlað til notkunar um húð.

Fentanyl Alvogen á að setja á húð sem hefur hvorki orðið fyrir ertingu né geislun, á slétt yfirborð á bol eða upphandlegg.

Hjá ungum börnum er ráðlagt að festa plásturinn á efri hluta baks, til að draga úr hættu á að barnið losi plásturinn.

Ef hár er á svæðinu (best er að líma á hárlaust svæði) á að klippa það af (ekki raka) áður en plásturinn er settur á. Ef nauðsynlegt er að þrífa á húðina áður en Fentanyl Alvogen plásturinn er festur á skal það gert með hreinu vatni. Ekki á að nota sápu, olíu, húðkrem eða önnur efni sem geta ert húðina eða breytt eiginleikum hennar. Húðin á að vera alveg þurr áður en plásturinn er settur á. Skoða á plástra fyrir notkun. Ekki á að nota plástur sem hefur verið klipptur í sundur, skipt í hluta eða hefur orðið fyrir hnjaski.

Fentanyl Alvogen á að setja á strax eftir að plásturinn hefur verið tekinn úr lokuðum pokanum. Til að taka plásturinn úr pokanum, finnið fyrirfram skorna hakið við brún innsiglisins. Brjótið pokann við hakið og rífið pokann síðan varlega. Opnið báðar hliðar pokans og flettið eins og bók. Filman er í tveimur hlutum. Brjótið plásturinn í miðju og fjarlægið hvora filmu fyrir sig. Forðist að snerta límhlið plástursins. Þrýstið forðaplástrinum þétt á sinn stað með lófanum í u.þ.b. 30 sekúndur. Gangið úr skugga um að brúnir plástursins hafi fests almennilega. Þvoið síðan hendurnar með hreinu vatni.

Fentanyl Alvogen er hægt að hafa á samfellt í 72 klst. Þá skal setja nýjan plástur á annað húðsvæði eftir að fyrri forðaplásturinn hefur verið fjarlægður. Nokkrir dagar skulu líða áður en nýr plástur er settur á sama húðsvæði.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Bráðir verkir eða verkir eftir aðgerðir, vegna þess að skammtaaðlögun er ekki möguleg við skammtíma notkun og vegna þess að það getur valdið lífshættulega grunnri öndun.

Alvarleg öndunarbæling.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Hafa skal eftirlit með sjúklingum sem fá alvarlegar aukaverkanir í að lágmarki 24 klst. eftir að Fentanyl Alvogen plásturinn hefur verið fjarlægður, eða lengur, í samræmi við klínísk einkenni, vegna þess að þéttni fentanyls í sermi minnkar smám saman og hefur minnkað um u.þ.b. 50% 20 til 27 klst. síðar.

Upplýsa verður sjúklinga og þá sem sinna þeim um að Fentanyl Alvogen inniheldur virkt efni í magni sem getur verið banvænt, sérstaklega börnum. Því þarf að geyma plástrana þar sem börn hvorki ná til né sjá, bæði fyrir og eftir notkun.

Ekki má klippa fentanyl plástra. Ekki skal nota plástur sem skipt hefur verið í sundur, verið klipptur eða skemmdur á einhvern hátt.

Vegna hættunnar, þ.m.t. banvænum afleiðingum, sem tengist inntöku fyrir slysni, rangri notkun og misnotkun, verður að ráðleggja sjúklingum og umönnunaraðilum þeirra að geyma fentanýl forðaplástur á öruggum og tryggum stað, sem aðrir hafa ekki aðgang að.

Sjúklingar sem hafa ekki fengið ópíóíða áður og þeir sem hafa ekki þol fyrir ópíóíðum
Notkun Fentanyl Alvogen hjá sjúklingum sem hafa ekki fengið ópíóíða áður hefur verið tengd afar fátíðum tilvikum verulegrar öndunarbælingar og/eða banvænum tilvikum þegar það er notað sem

fyrsta meðferð með ópíóíðum, einkum hjá sjúklingum með verki sem ekki eru vegna krabbameins. Alvarleg lífshættuleg öndunarbæling er hugsanleg jafnvel þegar minnsti skammtur Fentanyl Alvogen er notaður sem upphafsmeðferð hjá sjúklingum sem hafa ekki fengið ópíóíða áður, einkum hjá öldruðum eða sjúklingum með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi. Tilhneiging til þolmyndunar er mjög einstaklingsbundin. Ráðlagt er að Fentanyl Alvogen sé notað hjá sjúklingum sem hafa myndað þol fyrir ópíóíðum (sjá kafla 4.2).

Öndunarbæling
Sumir sjúklingar geta fundið fyrir verulegri öndunarbælingu við notkun Fentanyl Alvogen og fylgjast verður með þessum áhrifum hjá sjúklingum. Öndunarbæling getur haldið áfram eftir að Fentanyl Alvogen plásturinn hefur verið fjarlægður. Tíðni öndunarbælingar eykst með auknum skammti af Fentanyl Alvogen (sjá kafla 4.9). Lyf sem hafa áhrif á miðtaugakerfið geta aukið öndunarbælinguna (sjá kafla 4.5).

Áhætta vegna samhliða notkunar á róandi lyfjum eins og benzódíazepínsamböndum eða skyldum lyfjum
Samhliða notkun Fentanyl Alvogen og róandi lyfjum eins og benzódíazepínsamböndum og skyldum lyfjum getur valdið slævingu, öndunarbælingu, dái og dauða. Vegna þessarar áhættu skal samhliða takmarka ávísun þessara róandi lyfja við þá sjúklinga þar sem önnur meðferð er ekki möguleg. Ef tekin er ákvörðun um að ávísa Fentanyl Alvogen samhliða róandi lyfjum skal nota lægstu mögulega skammta, og lengd meðferðar skal vera eins stutt og mögulegt er.
Fylgjast skal náið með einkennum um öndunarbælingu og slævingu hjá sjúklingum. Í þessu sambandi er eindregið mælt með að sjúklingar og þeirra umönnunaraðilar séu upplýstir um þessi einkenni (sjá kafla 4.5).

Langvinnur lungnasjúkdómur
Fentanyl Alvogen getur haft fleiri alvarlegar aukaverkanir í för með sér hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu eða aðra lungnasjúkdóma. Ópíóíðar geta dregið úr öndunarhvöt og aukið loftviðnám í öndunarvegi hjá þessum sjúklingum.

Áhrif langtímameðferðar og þolmyndun
Hjá öllum sjúklingum getur þol fyrir verkjastillandi áhrifum, ofursársaukanæmi, líkamleg fíkn og sálræn fíkn komið fram við endurtekna gjöf ópíóíða, en takmarkað þol er myndað fyrir sumum aukaverkunum eins og hægðatregðu af völdum ópíóíða. Greint hefur verið frá skertri verkjastillingu samfelldrar óíóíðameðferðar til lengri tíma sérstaklega hjá sjúklingum með langvarandi verki sem ekki eru af völdum krabbameins. Meðan á meðferð stendur skal vera reglulegt samband milli læknisins og sjúklings til að meta þörf á áframhaldandi meðferð (sjá kafla 4.2). Þegar ákveðið er að það sé enginn ávinningur af áframhaldandi meðferð skal minnka skammta smám saman til að komast hjá fráhvarfseinkennum.

Ekki hætta skyndilega notkun fentanýl forðaplásturs hjá sjúklingi sem er líkamlega háður ópíóíðum. Lyfjafráhvarfsheilkenni getur komið fram þegar meðferð er hætt skyndilega eða skammtur minnkaður of hratt.

Greint hefur verið frá því að þegar meðferð með fentanýl forðaplástri er tröppuð hratt niður hjá sjúklingi sem er líkamlega háður ópíóíðum getur það leitt til alvarlegra fráhvarfseinkenna og vanmeðhöndlaðra verkja (sjá kafla 4.2 og kafla 4.8). Þegar sjúklingur þarfnast ekki lengur frekari meðferðar er ráðlegt að minnka skammtinn smám saman til að lágmarka fráhvarfseinkenni. Niðurtröppun úr stórum skammti getur tekið vikur upp í mánuði.
Fráhvarfsheilkenni ópíóíðlyfja einkennist af sumum eða öllu af eftirfarandi: eirðarleysi, táramyndun, nefrennsli, geispa, svitamyndun, kuldahrolli, vöðvaverkjum, ljósopsminnkun og hjartsláttarónotum. Önnur einkenni geta einnig komið fram, þar á meðal pirringur, æsingur, kvíði, ofhreyfni, skjálfti, máttleysi, svefnleysi, lystarleysi, kviðverkir, ógleði, uppköst, niðurgangur, hækkaður blóðþrýstingur, aukinn öndunarhraði eða hjartsláttur.

Ópíóíðafíkn (misnotkun og ávanabinding)

Endurtekin notkun Fentanyl Alvogen getur leitt til ópíóíðafíknar. Stærri skammtur og lengri meðferð með ópíóíðum getur aukið hættuna á að ópíóíðafíkn þróist. Misnotkun eða vísvitandi röng notkun Fentanyl Alvogen getur valdið ofskömmtun og/eða dauða. Hættan á að þróa með sér ópíóíðafíkn er meiri hjá sjúklingum með persónulega sögu eða fjölskyldusögu (foreldrar eða systkini) um misnotkun vímuefna (þar með talin áfengissýki), hjá þeim sem nota tóbak eða hjá sjúklingum með sögu um önnur geðræn vandamál (t.d. alvarlegt þunglyndi, kvíða eða persónuleikaraskanir).
Áður en meðferð með fentanýl forðaplástri er hafin og meðan á meðferð stendur, skal ná samkomulagi við sjúklinginn um meðferðarmarkmið og áætlun um lok meðferðar (sjá kafla 4.2). Fyrir og meðan á meðferð stendur skal einnig upplýsa sjúklinginn um hættuna á ópíóíðafíkn og einkenni. Ef þessi einkenni koma fram skal ráðleggja sjúklingum að hafa samband við lækninn.
Fylgjast skal með sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með ópíóíðlyfjum með tilliti til teikna um ópíóíðafíkn, svo sem ásækni í lyf (t.d. að biðja of snemma um lyfjaendurnýjun), sérstaklega hjá sjúklingum í aukinni hættu. Þetta felur í sér endurskoðun á samhliða notkun ópíóíða og geðlyfja (eins og benzódíazepína). Íhuga skal ráðgjöf hjá fíkniráðgjafa fyrir sjúklinga með teikn og einkenni ópíóíðafíknar, ef hætta á meðferð með ópíóíðlyfjum (sjá kafla 4.4).

Sjúkdómar í miðtaugakerfi, m.a. aukinn innankúpuþrýstingur
Gæta skal varúðar við notkun Fentanyl Alvogen hjá sjúklingum sem gætu verið sérstaklega næmir fyrir innankúpuáhrifum CO_2 uppsöfnunar, svo sem þeim sem hafa einkenni aukins innankúpuþrýstings, skerta meðvitund eða eru í dái. Gæta skal varúðar við notkun Fentanyl Alvogen hjá sjúklingum með heilaæxli.

Hjartasjúkdómar
Fentanyl getur valdið hægslætti og því skal gæta varúðar við notkun hjá sjúklingum með hægsláttartruflanir.

Lágþrýstingur
Ópíóíðar geta valdið lágþrýstingi, einkum hjá sjúklingum með bráða blóðmagnsminnkun. Leiðrétta skal undirliggjandi lágþrýsting með einkennum og/eða blóðmagnsminnkun áður en meðferð með fentanyl forðaplástrum er hafin.

Skert lifrarstarfsemi
Þar sem fentanyl er umbrotið í óvirk umbrotsefni í lifrinni, getur skert lifrarstarfsemi tafið brotthvarf þess. Ef sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi fá Fentanyl Alvogen, skal fylgjast vandlega með einkennum eiturverkunar fentanyls hjá þeim og minnka skammt Fentanyl Alvogen ef þörf krefur (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi
Jafnvel þó ekki sé gert ráð fyrir að skert nýrnastarfsemi hafi áhrif á brotthvarf fentanyls í klínískt mikilvægum mæli skal gæta varúðar þar sem lyfjahvörf fentanyls hafa ekki verið metin hjá þessum sjúklingahópi (sjá kafla 5.2). Ef sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi fá Fentanyl Alvogen á að fylgjast vel með þeim með tilliti til vísbendinga um eiturverkun fentanyls og minnka skammt ef þörf krefur (sjá kafla 5.2). Viðbótartakmarkanir eiga við hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi sem ekki hafa áður fengið ópíóíða (sjá kafla 4.2).

Hiti/utanaðkomandi hiti
Þéttni fentanyls getur aukist ef hiti húðar eykst (sjá kafla 5.2). Því skal hafa eftirlit með sjúklingum með hita með tilliti til aukaverkana ópíóíða og aðlaga skammt Fentanyl Alvogen ef þörf krefur. Hitastigsháð aukning á losun fentanyls úr plástrinum er hugsanleg, sem gæti valdið ofskömmtun og dauða.

Öllum sjúklingum skal ráðlagt að forðast að útsetja svæðið sem Fentanyl Alvogen er settur á fyrir beinum utanaðkomandi hitagjöfum, svo sem hitapokum, rafmagnsteppum, upphituðum vatnsrúmum, hita- eða sólbekkjum, öflugum sólböðum, hitaflöskum, löngum heitum böðum, sánu eða heitum pottum.

Serótónín heilkenni
Gæta skal varúðar þegar Fentanyl Alvogen er gefið samhliða lyfjum sem hafa áhrif á taugaboðkerfi serótóníns.

Samhliða notkun serótónínvirkra lyfja, eins og sértækra serótónín endurupptökuhemla (SSRI) og serótónín-noradrenalín endurupptökuhemla (SNRI) og lyfja sem hamla umbrotum serótóníns (m.a. sértækra mónóamín oxidasahemla (MAO-hemla), getur leitt til serótónín heilkennis, sem getur hugsanlega verið lífshættulegt. Þetta getur komið fyrir innan ráðlagðs skammtabils.

Serótónín heilkenni getur falið í sér breytingar á geði (t.d. æsingur, ofskynjanir, dá), óstöðugleika í ósjálfráða taugakerfinu (t.d. hraðtaktur, óstöðugur blóðþrýstingur, ofurhiti), óeðlilega tauga- og vöðvastarfsemi (t.d. ofviðbrögð (hyperflexia), skort á einbeitingu, stífleika) og/eða einkenni frá meltingarvegi (t.d. ógleði, uppköst, niðurgang).

Ef grunur leikur á serótónín heilkenni skal hætta meðferð með Fentanyl Alvogen.

Milliverkanir við önnur lyf *Milliverkanir við CYP3A4 hemla*
Samhliða notkun Fentanyl Alvogen og cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) hemla getur leitt til aukinnar þéttni fentanyls í plasma, sem gæti aukið eða lengt bæði læknandi áhrifin og aukaverkanir og getur valdið alvarlegri öndunarbælingu. Því er samhliða notkun Fentanyl Alvogen og CYP3A4 hemla ekki ráðlögð nema ávinningur af henni vegi þyngra en aukin hætta á aukaverkunum. Yfirleitt á sjúklingur að bíða í 2 daga eftir að meðferð með CYP3A4 hemli hefur verið hætt áður en fyrsti Fentanyl Alvogen plásturinn er notaður. Hins vegar er verkunarlengd hömlunar mismunandi og getur þurft að láta líða lengri tíma fyrir nokkra CYP3A4 hemla sem eru með langan helmingunartíma, eins og amiodaron, eða tímaháða hemla eins og erythromycin, idelalisib, nicardipin og ritonavir. Því skal skoða lyfjaupplýsingar viðkomandi CYP3A4 hemil fyrir helmingunartíma virka efnisins og hve lengi hömlun lyfsins varir, áður en fyrsti Fentanyl Alvogen plásturinn er notaður. Sjúklingur sem fær meðferð með Fentanyl Alvogen þarf að bíða í minnst eina viku eftir að síðasti plásturinn hefur verið fjarlægður áður en meðferð með CYP3A4 hemli er hafin. Ef samhliða notkun Fentanyl Alvogen og CYP3A4 hemils er óhjákvæmileg þarf að fylgjast náið með vísbendingum og einkennum um aukin áhrif og aukaverkanir fentanyls (einkum öndunarbælingu) og minnka þarf skammt Fentanyl Alvogen eða gera hlé á meðferð ef það er talið nauðsynlegt (sjá kafla 4.5).

Útsetning fyrir slysni vegna yfirfærslu plásturs
Yfirfærsla fentanyl plásturs fyrir slysni á húð einstaklings sem hann er ekki ætlaður (sérstaklega á húð barns), þegar rúmi er deilt eða í náinni líkamlegri snertingu við þann sem notar plásturinn, getur leitt til ofskömmtunar ópíóíðs hjá einstaklingi sem ekki er á meðferð með plástri. Upplýsa skal sjúklinga um að ef plástur berst fyrir slysni á húð einstaklings sem hann er ekki ætlaður skal fjarlægja plásturinn tafarlaust (sjá kafla 4.9).

Notkun hjá öldruðum sjúklingum
Gögn úr rannsóknum á fentanyli sem gefið var í æð benda til að hjá öldruðum sjúklingum geti úthreinsun verið minnkuð og helmingunartími lengri og að þeir geti verið næmari fyrir virka efninu en yngri sjúklingar. Því skal fylgjast vel með öldruðum sjúklingum sem fá Fentanyl Alvogen með tilliti til eiturverkunar fentanyls og minnka skammtinn ef þörf krefur (sjá kafla 5.2).

Meltingarvegur
Ópíóíðar auka spennu og draga úr framknýjandi samdrætti sléttra vöðva í meltingarvegi. Það leiðir til lengri flutningstíma gegnum meltingarveg og er hugsanlega ástæða þess að fentanyl veldur hægðatregðu. Ráðleggja skal sjúklingum að gera ráðstafanir til að fyrirbyggja hægðatregðu og íhuga má hægðalosandi lyf í sumum tilvikum. Gæta skal sérstakrar varúðar hjá sjúklingum með langvinna hægðatregðu. Ef garnalömun er til staðar eða grunur er um garnalömun skal stöðva meðferð með Fentanyl Alvogen.

Sjúklingar með vöðvaslensfár (Myasthenia gravis)
Vöðvarykkjaviðbrögð án floga geta komið fram. Gæta skal varúðar við meðferð sjúklinga með vöðvaslensfár.

Samhliða notkun blandaðra örva/hemla
Samhliða notkun buprenorphins, nalbuphins eða pentazocins er ekki ráðlögð (sjá einnig kafla 4.5).

Börn
Ekki á að nota Fentanyl Alvogen hjá börnum sem ekki hafa fengið ópíóíða áður (sjá kafla 4.2). Hætta á alvarlegri eða lífshættulegri vanöndun er til staðar, óháð skammti Fentanyl Alvogen forðaplástursins sem notaður er.

Fentanyl um húð hefur ekki verið rannsakaður hjá börnum yngri en 2 ára. Fentanyl Alvogen skal aðeins nota hjá börnum, 2 ára og eldri, sem þola ópíóíða (sjá kafla 4.2).

Til að verjast því að börn gleypi plásturinn af slysni skal gæta varúðar við val á notkunarstað fyrir Fentanyl Alvogen (sjá kafla 4.2 og kafla 6.6) og hafa nákvæmt eftirlit með viðloðun plástursins.

Lyfjapróf
Notkun fentanyl forðaplástra getur valdið jákvæðri svörun á lyfjaprófi. Notkun fentanyl forðaplástra sem eiturlyfs getur verið hættuleg heilsunni.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Milliverkanir sem tengjast lyfhrifum

Lyf sem verka á miðtaugakerfið/lyf sem hafa bælandi áhrif á miðtaugakerfið, þ.m.t. áfengi og sterk verkjalyf sem bæla miðtaugakerfið
Samhliðanotkun Fentanyl Alvogen og annarra lyfja sem hafa bælandi áhrif á miðtaugakerfi, (þ.m.t. benzódíazepín og önnur slævandi lyf/svefnlyf, ópíóíðar, svæfingalyf, fenothiazin, róandi lyf, andhistamín með slævandi verkun, áfengi og sterk verkjalyf sem bæla miðtaugakerfið), og vöðvaslakandi lyfja og gabapentin-lyfja (gabapentin og pregabalin) getur valdið öndunarbælingu, lágþrýstingi, verulegum slævandi áhrifum, dái eða dauða. Notkun einhverra þessara lyfja samhliða Fentanyl Alvogen krefst því sérstakrar umönnunar og eftirlits með sjúklinginum.

Róandi lyf eins og benzódíazepínsambönd eða skyld lyf
Samhliða notkun ópíóíða með róandi lyfjum eins og benzódíazepínsamböndum eða skyldum lyfjum eykur hættu á slævingu, öndunarbælingu, dái og dauða vegna samanlagðra bælandiáhrifa þeirra á miðtaugakerfið. Skammtur og lengd samhliða meðferðar skal takmarka (sjá kafla 4.4).

Mónóamín oxídasahemlar (MAO-hemlar)
Notkun Fentanyl Alvogen er ekki ráðlögð hjá sjúklingum sem þurfa samhliða að fá MAO-hemil. Tilkynnt hefur verið um alvarlegar og ófyrirsjáanlegar milliverkanir við MAO-hemla, meðal annars aukna ópíat virkni eða aukna serótónín virkni. Því skal ekki nota Fentanyl Alvogen innan 14 daga frá því meðferð með MAO-hemlum er hætt.

Serótónínvirk lyf
Samhliða gjöf fentanyls og serótónínvirkra lyfja, s.s. sértækra serótónín endurupptökuhemla (SSRI), serótónín-noradrenalín endurupptökuhemla (SNRI) eða mónóamín oxidasahemla (MAO-hemla), getur aukið hættu á serótónín heilkenni, sem getur hugsanlega verið lífshættulegt.

Samhliða notkun blandaðra örva/hemla
Samhliða notkun buprenorphins, nalbuphins eða pentazocins er ekki ráðlögð. Þessi lyf hafa mikla sækni í ópíóíð viðtaka en virkni þeirra er hlutfallslega lítil og þau hindra því að hluta verkjastillandi

áhrif fentanyls og geta þannig valdið fráhvarfseinkennum hjá sjúklingum sem háðir eru ópíóíðum (sjá einnig kafla 4.4).

Milliverkanir sem tengjast lyfjahvörfum

CYP3A4 hemlar
Fentanyl, virkt efni með hraða úthreinsun, er umbrotið hratt og að miklu leyti, einkum fyrir tilstilli CYP3A4.
Samhliða notkun Fentanyl Alvogen og cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) hemla getur aukið þéttni fentanyls í plasma, sem gæti aukið eða lengt bæði læknandi áhrifin og aukaverkanir og getur valdið alvarlegri öndunarbælingu. Gert er ráð fyrir að umfang milliverkana við öfluga CYP3A4 hemla sé meira en við væga eða miðlungi öfluga CYP3A4 hemla. Tilkynnt hefur verið um alvarleg tilvik öndunarbælingar eftir gjöf CYP3A4 hemla og fentanyls um húð, m.a. banvænt tilvik eftir samhliða gjöf miðlungi öflugs CYP3A4 hemils. Samhliða notkun CYP3A4 hemla og Fentanyl Alvogen er ekki ráðlögð nema fylgst sé náið með sjúklingnum (sjá kafla 4.4). Dæmi um virk efni sem geta aukið þéttni fentanyls eru m.a. amiodaron, cimetidin, clarithromycin, diltiazem, erythromycin, fluconazol, itraconazol, ketoconazol, nefazodon, ritonavir, verapamil and voriconazol (upptalningin er ekki tæmandi). Eftir samhliða gjöf vægra, miðlungi öflugra eða öflugra CYP3A4 hemla og skammverkandi fentanyls í æð dró yfirleitt úr úthreinsun fentanyls um ≤25%, en þó minnkaði úthreinsun fentanyls að meðaltali um 67% samhliða ritonaviri (öflugur CYP3A4 hemill). Umfang milliverkana CYP3A4 hemla og langverkandi fentanyls um húð er ekki þekkt en getur hugsanlega verið meira en með skammverkandi gjöf í æð.

CYP3A4 virkjar
Samhliða notkun fentanyls um húð og CYP3A4 virkja gæti leitt til minnkunar á plasmaþéttni fentanyls og minni verkunar. Gæta skal varúðar við samhliða notkun CYP3A4 virkja og Fentanyl Alvogen. Hugsamlega þarf að auka skammt Fentanyl Alvogen eða skipta í annað verkjalyf. Ef samhliða meðferð með CYP3A4 virkja er stöðvuð þarf að minnka skammt fentanyls undir nánu eftirliti. Áhrif virkisins minnka smám saman og getur það valdið aukinni plasmaþéttni fentanyls, sem gæti aukið eða lengt bæði verkun og aukaverkanir og valdið alvarlegri öndunarbælingu. Halda skal áfram nánu eftirliti þar til stöðugum áhrifum lyfsins er náð. Dæmi um lyf sem geta dregið úr plasmaþéttni fentanyls eru m.a.. carbamazepin, phenobarbital, phenytoin og rifampicin (upptalingin er ekki tæmandi).

Börn
Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga
Ekki eru til fullnægjandi upplýsingar um notkun fentanyl plástra hjá þunguðum konum. Dýrarannsóknir hafa sýnt einhverja eiturverkun á æxlun (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt, þó fentanyl, gefið sem verkjalyf í æð, hafi reynst fara yfir fylgju snemma á meðgöngu. Tilkynnt hefur verið um fráhvarfsheilkenni nýbura hjá nýburum eftir langvinna notkun fentanylplásturs móður á meðgöngu. Ekki á að nota Fentanyl Alvogen á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til.

Notkun Fentanyl Alvogen er ekki ráðlögð í fæðingu, vegna þess að það á ekki að nota hann til meðferðar á bráðum verk eða verk eftir aðgerð (sjá kafla 4.3). Ennfremur getur notkun Fentanyl Alvogen í fæðingu valdið öndunarbælingu hjá nýburanum vegna þess að fentanyl fer yfir fylgju.

Brjóstagjöf
Fentanyl skilst út í brjóstamjólk og getur haft slævandi áhrif/leitt til öndunarbælingar hjá brjóstmylkingum. Því skal hætta brjóstagjöf á meðan á meðferð með Fentanyl Alvogen stendur og í a.m.k. 72 klst. eftir að plásturinn hefur verið fjarlægður.

Frjósemi
Engin klínísk gögn eru fyrirliggjandi um áhrif fentanyls á frjósemi. Nokkrar rannsóknir á rottum gáfu til kynna minnkaða frjósemi og aukna dánartíðni fósturvísa við skammta sem hafa eiturverkanir hjá móður (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Fentanyl Alvogen getur skert andlega og/eða líkamlega hæfni, sem nauðsynleg er við framkvæmd verkefna sem geta verið hættuleg, svo sem aksturs eða notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Öryggi notkunar fentanyl forðaplástra var metið hjá 1.565 fullorðnum einstaklingum og 289 börnum, sem tóku þátt í 11 klínískum rannsóknum (ein tvíblind rannsókn með samanburði við lyfleysu, 7 opnar með virkum samanburði, 3 opnar án samanburðar) á meðhöndlun langvinnra verkja af völdum illkynja sjúkdóma eða sjúkdóma sem ekki voru illkynja. Þessir einstaklingar notuðu a.m.k. einn skammt af fentanyl forðaplástri og veittu öryggisupplýsingar. Samkvæmt safni öryggisupplýsinga úr þessum rannsóknum, voru aukaverkanirnar sem algengast var að tilkynnt væri um (tíðni ≥10%): ógleði (35,7%), uppköst (23,2%), hægðatregða (23,1%), svefnhöfgi (15,0%), sundl (13,1%) og höfuðverkur (11,8%).

Aukaverkanir sem tilkynnt var um við notkun fentanyl forðaplástra í þessum klínísku rannsóknum, þ.m.t. áðurnefndar aukaverkanir, og aukaverkir sem tilkynnt hefur verið um eftir markaðssetningu eru taldar upp hér á eftir í töflu 5.

Tíðni aukaverkana er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar (≥1/10), algengar (≥1/100 til <1/10), sjaldgæfar (≥1/1.000 til <1/100), mjög sjaldgæfar (≥1/10.000 til <1/1.000), koma örsjaldan fyrir (< 1/10.000) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Aukaverkanir eru flokkaðar eftir líffæraflokkum og innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanir taldar upp fyrst.

Tafla 5: Aukaverkanir hjá fullorðnum og börnum

Líffæraflokkur	**Tíðniflokkun**				
	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Ónæmiskerfi		Ofnæmi			Bráðaofnæmislost, Bráðaofnæmisviðbrögð, Bráðofnæmislík viðbrögð
Innkirtlar					Andrógenskortur
Efnaskipti og næring		Lystarleysi			
Geðræn vandamál		Svefnleysi, Þunglyndi, Kvíði, Ringlun, Ofskynjanir	Uppnám, Vistafirring, Sælutilfinning		Óráð

Taugakerfi	Svefnhöfgi, Sundl, Höfuðverkur	Skjálfti, Náladofi	Minnkað snertiskyn, Krampi (m.a. rykkjakrampi og alflog), Minnisleysi, Minnkuð meðvitund, Meðvitundarleysi		
Augu			Þokusýn	Ljósopsminnkun	
Eyru og völundarhús		Svimi			
Hjarta		Hjartsláttarónot, Hraðtaktur	Hægtaktur, Blámi		
Æðar		Háþrýstingur	Lágþrýstingur		
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Mæði	Öndunarbæling, Öndunarerfiðleikar	Öndunarstopp, Vanöndun	Hægöndun

Tafla 5: Aukaverkanir hjá fullorðnum og börnum

Líffæraflokkur	**Tíðniflokkun**				
	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Meltingarfæri	Ógleði, Uppköst, Hægðatregða	Niðurgangur, Munnþurrkur, Kviðverkur, Verkur ofarlega í kvið, Meltingartruflanir	Garnastífla, kyngingar-örðugleikar	Garnastífluvottur	
Húð og undirhúð		Ofsvitnun, Kláði, Útbrot, Roðaþot	Exem, Ofnæmishúðbólga, Húðvandamál, Húðbólga, Snertihúðbólga		
Stoðkerfi og stoðvefur		Vöðvakrampi	Vöðvakippir		
Nýru og þvagfæri		Þvagteppa			
Æxlunarfæri og brjóst			Ristruflanir, Kynlífsvandamál		
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Þreyta, Bjúgur í útlimum, Þróttleysi, Lasleiki, Kuldahrollur	Viðbrögð á plástursstað, Inflúensulík einkenni, Tilfinning um breytingu á líkamshita, Ofnæmi á plástursstað, Fráhvarfseinkenni, Hiti*	Húðbólga á plástursstað, Exem á plástursstað	Lyfjaþol og ávanabinding

*tiltekin tíðni (sjaldgæf) er byggð á greiningu á tíðni sem felur eingöngu í sér fullorðna og börn sem tóku þátt í klínískri rannsókn og voru með verki sem ekki tengdust krabbameini.

Börn
Öryggi fentanyl forðaplásturs var metið hjá 289 börnum (<18 ára) sem tóku þátt í 3 klínískum rannsóknum á meðhöndlun langvinnra verkja af völdum illkynja sjúkdóma eða sjúkdóma sem ekki voru illkynja. Þessir einstaklingar notuðu a.m.k. einn skammt af fentanyl forðaplástri og veittu öryggisupplýsingar (sjá kafla 5.1).

Öryggi hjá börnum og unglingum sem fengu meðferð með fentanyli forðaplástri var svipað og kom fram hjá fullorðnum. Engin áhætta greindist hjá börnum umfram það sem búist var við vegna notkunar ópíóíða við verkjastillingu af völdum alvarlegra sjúkdóma og engin sértæk áhætta virðist tengjast notkun fentanyls um húð hjá börnum alveg niður í 2 ára gömul, við notkun samkvæmt leiðbeiningum.

Samkvæmt safni öryggisupplýsinga úr þessum 3 rannsóknum hjá börnum, voru aukaverkanirnar sem algengast var að tilkynnt væri um (tíðni ≥10%) uppköst (33,9%), ógleði (23,5%), höfuðverkur (16,3%), hægðatregða (13,5%), niðurgangur (12,8%) og kláði (12,8%).

Þol
Við endurtekna notkun getur myndast þol.

Lyfjaávani
Endurtekin notkun fentanýl forðaplásturs getur leitt til lyfjaávana, jafnvel við meðferðarskammta. Hættan á lyfjaávana getur verið mismunandi eftir einstökum áhættuþáttum sjúklings, skömmtum og lengd ópíóíðameðferðar (sjá kafla 4.4).

Fráhvarfseinkenni ópíóíða (s.s. ógleði, uppköst, niðurgangur, kvíði og skjálfti) eru hugsanleg hjá sumum sjúklingum eftir að skipt er af fyrri ópíóíð verkjalyfjum yfir í Fentanyl Alvogen eða ef meðferð er hætt snögglega (sjá kafla 4.2).
Örsjaldan hefur verið tilkynnt um nýbura sem fá nýbura fráhvarfseinkenni þegar mæður notuðu fentanyl forðaplástra í langan tíma á meðgöngu (sjá kafla 4.6).

Tilkynnt hefur verið um serótónín heilkenni þegar fentanyl var gefið samhliða mikið serótónínvirkum lyfjum (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu
Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtun

Einkenni
Einkenni ofskömmtunar fentanyls eru aukin lyfjafræðileg áhrif þess. Alvarlegustu áhrifin eru öndunarbæling. Innlyksuheilabólga af völdum eitrunar hefur einnig komið fram við ofskömmtun fentanýls.

Meðferð
Til að vinna gegn öndunarbælingu skal grípa strax til gagnaðgerða, þ.m.t. að fjarlægja Fentanyl Alvogen og örva sjúklinginn líkamlega eða með því að tala við hann. Þessum aðgerðum má fylgja eftir með gjöf sértæks ópíóíð mótlyfs, s.s. naloxons. Öndunarbæling vegna ofskömmtunar getur varað lengur en verkun ópíóíð mótlyfsins. Bilið á milli skammta af mótlyfi í æð skal velja vandlega vegna möguleika á endurvirkjun verkjalyfsins eftir að plásturinn er fjarlægður; endurtekin gjöf samfellds

innrennslis af naloxoni getur verið nauðsynleg, ef klínískt ástand sjúklingsins krefst þess. Þegar unnið er gegn verkjastillandi áhrifunum geta komið fram bráðir verkir og losun katekólamína.

Koma þarf á og viðhalda opnum öndunarvegi ef klínísk ástæða er til, hugsanlega um munn og kok eða með barkaþræðingu og gefa skal súrefni og aðstoða við eða stýra öndun eftir þörfum. Viðhalda skal eðlilegum líkamshita og vökvajafnvægi.

Ef alvarlegur eða viðvarandi lágþrýstingur kemur fram skal hafa blóðmagnsminnkun í huga og meðhöndla ástandið með viðeigandi vökvagjöf í æð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Verkjalyf, ópíóíðar, fenylpiperidínafleiður,
ATC flokkur: N02AB03

Verkunarháttur
Fentanyl er verkjalyf í flokki ópíóíða sem fyrst og fremst hefur sækni í μ-ópíóíð viðtaka. Það hefur aðallega verkjastillandi og róandi áhrif.

Börn
Öryggi fentanyl forðaplásturs var metið í 3 opnum rannsóknum með 289 börnum á aldrinum 2 til 17 ára með langvinna verki, þar af 80 börn á aldrinum 2 til 6 ára. Af 289 þátttakendum í þessum 3 rannsóknum hófu 110 meðferð með fentanyl forðaplástri í skammtinum 12 µg/klst. Af þessum 110 þátttakendum höfðu 23 (20,9%) áður fengið jafngildi <30 mg af morphini til inntöku á dag, 66 (60,0%) höfðu fengið jafngildi 30 til 44 mg af morphini til inntöku á dag og 12 (10,9%) höfðu fengið jafngildi minnst 45 mg af morphini til inntöku á dag (gögn ekki fáanleg fyrir 9 [8,2%] þátttakendur). Þeir 179 þátttakendur sem eftir voru fengu upphafsskammt sem var 25 µg/klst. eða stærri, 174 (97,2%) þeirra höfðu áður fengið ópíóíðskammta sem voru jafngildi a.m.k. 45 mg af morphini til inntöku á dag. Af þeim 5 sem eftir voru og höfðu fengið upphafsskammt a.m.k. 25 µg/klst. og fyrri ópíóíðskammtar voru jafngildir <45 mg af morphini til inntöku á dag hafði 1 (0,6%) fengið jafngildi <30 mg af morphini til inntöku á dag og 4 (2,2%) höfðu fengið jafngildi 30 til 44 mg af morphini til inntöku á dag (sjá kafla 4.8).

5.2 Lyfjahvörf

Frásog
Fentanyl forðaplástur losar fentanyl stöðugt út í blóðrás á því 72 klst. tímabili sem plásturinn er á. Eftir að fentanyl forðaplástur hefur verið settur á, frásogast fentanyl stöðugt í gegnum húðina og fentanylforði safnast fyrir í efri húðlögum. Fentanyl nær síðan út í blóðrás. Fjölliðugrindin og dreifing fentanyls gegnum húðlögin tryggja að losunarhraðinn er tiltölulega stöðugur. Þéttleikastigullinn (concentration gradient) milli fjölliðugrindarinnar og þéttni í húð, sem er minni, gerir það að verkum að efnið losnar úr plástrinum. Meðalaðgengi fentanyls eftir forðaplástur er 92%.

Eftir að fentanyl forðaplásturinn er settur á í fyrsta skipti eykst sermisþéttni fentanyls smátt og smátt. Hún nær venjulega jafnvægi eftir 12-24 klst. og helst tiltölulega stöðug það sem eftir er af þeim 72 klst. sem hann er hafður á. Stöðug sermisþéttni næst þegar annar 72 klst. forðaplásturinn er settur á og helst við áframhaldandi notkun forðaplástra af sömu stærð. Vegna uppsöfnunar eru gildi AUC og C_{max} á skammtabili við jafnvægi u.þ.b 40% hærri en eftir staka gjöf. Sjúklingar ná og viðhalda sermisþéttni við jafnvægi sem ákvarðast af einstaklingsbundnum breytileika á gegndræpi húðar og úthreinsun fentanyls. Mikill einstaklingsbundinn munur á plasmaþéttni hefur komið í ljós.

Lyfjahvarfalíkan hefur gefið til kynna að þéttni fentanyls í sermi geti aukist um 14% (á bilinu 0-26%) þegar nýr plástur er settur á eftir 24 klst. samanborið við ráðlagðar 72 klst.

Hitaaukning í húð getur aukið frásog fentanyls um húð (sjá kafla 4.4). Hitaaukning í húð sem verður með því að setja hitapoka á lægstu stillingu yfir fentanyl forðaplástur fyrstu 10 klst. eins plásturs jók meðalgildi AUC fyrir fentanyl 2,2-falt og meðalþéttni í lok tímabilsins um 61%.

Dreifing
Fentanyl dreifist hratt í ýmsa vefi og líffæri eins og mikið dreifingarrúmmál gefur til kynna (3 til 10 l/kg eftir gjöf í æð hjá sjúklingum). Fentanyl safnast upp í beinagrindarvöðvum og fitu og er losað hægt út í blóðið.
Hjá krabbameinssjúklingum sem fengu fentanyl um húð var meðalpróteinbinding í plasma 95% (á bilinu 77-100%). Fentanyl fer auðveldlega yfir blóð-heila þröskuld. Það fer einnig yfir fylgju og skilst út í brjóstamjólk.

Umbrot
Úthreinsun fentanyls er mikil og það er umbrotið hratt og mikið, aðallega í lifur fyrir tilstilli CYP3A4. Aðalumbrotsefnið norfentanyl er óvirkt sem og önnur umbrotsefni. Fentanyl virðist ekki umbrotið í húðinni þegar það er gefið um húð. Þetta var staðfest í greiningu á hyrnisfrumum hjá mönnum og í klínískri rannsókn þar sem 92% af gefnum skammti kom fram sem óbreytt fentanyl í blóðrás.

Brotthvarf
Eftir notkun í 72 klst. er meðal helmingunartíminn á bilinu 20 til 27 klst. Vegna samfellds frásogs fentanyls frá forða í húð þegar plásturinn hefur verið fjarlægður er helmingunartími fentanyls eftir gjöf um húð u.þ.b. 2- til 3-falt lengri en eftir gjöf í æð.
Eftir gjöf í æð er meðalgildi heildarúthreinsunar fentanyls yfirleitt á bilinu 34 til 66 l/klst. í öllum rannsóknum.

Innan 72 klst. eftir gjöf fentanyls í æð er u.þ.b. 75% af skammtinum skilinn út með þvagi og u.þ.b. 9% með hægðum. Útskilnaður er aðallega á formi umbrotsefna, þar sem minna en 10% af skammtinum er skilinn út sem óbreytt virkt efni.

Línulegt/ólínulegt samband
Þéttni fentanyls í sermi sem næst er í réttu hlutfalli við stærð fentanyl plástursins. Lyfjahvörf fentanyls um húð breytast ekki við endurtekna lyfjagjöf.

Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa
Mikill einstaklingsbundinn breytileiki er á lyfjahvörfum fentanyls hvað varðar tengsl á milli þéttni fentanyls, verkunar og aukaverkana og ópíóíðþols. Lágmarksþéttni fentanyls sem hefur virkni fer eftir því hversu miklir verkirnir eru og fyrri notkun ópíóíða. Bæði lágmarksþéttni fentanyls sem hefur virkni og sú þéttni sem hefur eiturverkun eykst með þoli. Því er ekki hægt að ákvarða ákjósanlegasta bil meðferðarþéttni fyrir fentanyl. Því þarf að byggja aðlögun einstaklingsbundinna skammta fentanyls á svörun og þoli sjúklings. Taka þarf tillit til biðtíma sem er 12 til 24 klst. eftir að fyrsti plásturinn hefur verið settur á og eftir að skammtar hafa verið auknir.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir
Niðurstöður úr rannsóknum þar sem fentanyl er gefið í æð sýna að hjá öldruðum getur úthreinsun verið minni, helmingunartími lengri og þeir geta verið næmari fyrir lyfinu en yngri sjúklingar. Í rannsókn á fentanyl forðaplástri var enginn munur á lyfjahvörfum fentanyls hjá heilbrigðum öldruðum þátttakendum og heilbrigðum yngri þátttakendum þótt hámarksþéttni í sermi hefði tilhneigingu til að vera minni og gildi meðalhelmingunartíma lengdust í u.þ.b. 34 klst. Fylgjast þarf náið með öldruðum

sjúklingum með tilliti til vísbendinga um eiturverkun fentanyls og minnka skal skammtinn ef þörf krefur (sjá kafla 4.4).

Skert nýrnastarfsemi
Gert er ráð fyrir að áhrif skertrar nýrnastarfsemi á lyfjahvörf fentanyls séu takmörkuð, þar sem útskilnaður fentanyls á óbreyttu formi með þvagi er innan við 10% og engin þekkt virk umbrotsefni eru skilin út um nýru. Þó skal gæta varúðar þar sem áhrif skertrar nýrnastarfsemi á lyfjahvörf fentanyls hafa ekki verið metin (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Skert lifrarstarfsemi
Fylgjast skal náið með sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi með tilliti til vísbendinga um eiturverkun fentanyls og minnka skal skammt Fentanyl Alvogen ef þörf krefur (sjá kafla 4.4). Upplýsingar hjá sjúklingum með skorpulifur og upplýsingar frá hermilíkani hjá þátttakendum með mismikla skerðingu á lifrarstarfsemi sem fengu fentanyl um húð benda til þess að þéttni fentanyls geti verið aukin og úthreinsun fentanyls geti verið minnkuð samanborið við hjá þátttakendum með eðlilega lifrarstarfsemi. Þessi hermilíkön benda til að AUC við jafnvægi hjá sjúklingum með lifrarsjúkdóm Child-Pugh stig B (Child-Pugh Skor = 8) verði u.þ.b. 1,36-falt stærra en hjá sjúklingum með eðlilega lifrarstarfsemi (stig A; Child-Pugh Skor = 5.5). Eins og við á hjá sjúklingum með lifrarsjúkdóm stig C (Child-Pugh Skor = 12,5) benda niðurstöður til að þéttni fentanyls safnist upp við hverja lyfjagjöf sem veldur því að AUC verður u.þ.b. 3,72-falt stærra við jafnvægi hjá þessum sjúklingum.

Börn
Þéttni fentanyls var mæld hjá yfir 250 börnum, 2-17 ára, sem fengu fentanyl plástra á skammtabilinu 12,5 til 300 µg/klst. Úthreinsun (l/klst./kg), aðlöguð að líkamsþyngd, virðist vera 80% meiri hjá 2-5 ára börnum og 25% meiri hjá 6-10 ára börnum en hjá 11-16 ára börnum en gert er ráð fyrir að úthreinsun hjá þeim sé svipuð og hjá fullorðnum. Tekið hefur verið tillit til þessa við ákvörðun á skammtaráðleggingum handa börnum (sjá kafla 4.2 og 4.4).

5.3 Forklíniskar upplýsingar

Forklíniskar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á eiturverkunum eftir endurtekna skammta.

Hefðbundnar rannsóknir á eiturverkun á æxlun og þroska hafa verið gerðar með notkun fentanyl stungulyfs. Í rannsókn á rottum hafði fentanyl ekki áhrif á frjósemi hjá karlrottum. Nokkrar rannsóknir með kvenrottum leiddu í ljós minnkaða frjósemi og aukna dánartíðni fóstra.

Áhrif á fóstur voru vegna eiturverkunar á móður en ekki vegna beinna áhrifa lyfsins á þroska fósturs. Engar vísbendingar voru um vanskapandi áhrif í rannsóknum á tveimur tegundum (rottum og kanínum). Í rannsókn á þroska fyrir og eftir got dró marktækt úr lifunarhlutfalli afkvæma við skammta sem drógu lítillega úr þyngd móður. Þessi áhrif gætu annaðhvort verið vegna breyttrar umönnunar af hendi móður eða vegna beinna áhrifa fentanyls á afkvæmi. Engin áhrif á líkamsþroska og atferli afkvæmanna komu fram.

Prófanir á stökkbreytandi áhrifum á bakteríur og nagdýr skiluðu neikvæðum niðurstöðum. Fentanyl olli stökkbreytandi áhrifum á spendýrafrumur *in vitro*, sem er sambærilegt við önnur ópíóíð verkjalyf. Hætta á stökkbreytandi áhrifum við ráðlagða skammta virðist ólíkleg þar sem áhrif koma aðeins fram við mikla þéttni.

Rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum (daglegar inndælingar af fentanyl hýdróklóríði undir húð í tvö ár hjá Sprague Dawley rottum) leiddi ekkert í ljós sem bendir til krabbameinsvaldandi áhrifa.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Límlag
Pólýakrílat límlag

Filma á bakhlið
Pólýprópýlen filma
Blátt prentblek

Hlífðarfilma
Pólýetýlentereþalat filma (sílikonhúðuð)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

Fentanyl 12 míkrógrömm/klst. forðaplástur
Fentanyl 25 míkrógrömm/klst. forðaplástur
2 ár

Fentanyl 50 míkrógrömm/klst. forðaplástur
Fentanyl 100 míkrógrömm/klst. forðaplástur
3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hverjum forðaplástri er pakkað í sérstakan skammtapoka. Samsett filman er sett saman úr eftirfarandi lögum utanfrá og inn: húðaður Kraft pappír, lágþéttni pólýetýlen filma, álfilma, Surlyn (hitaþjál etýlen-metakrýlsýrusamfjölliða).

Fentanyl 12 míkrógrömm/klst. forðaplástur Pakkning
sem inniheldur 2 forðaplástra.
Pakkning sem inniheldur 3 forðaplástra.
Pakkning sem inniheldur 4 forðaplástra.
Pakkning sem inniheldur 5 forðaplástra.
Pakkning sem inniheldur 8 forðaplástra.
Pakkning sem inniheldur 10 forðaplástra.
Pakkning sem inniheldur 15 forðaplástra.
Pakkning sem inniheldur 16 forðaplástra.
Pakkning sem inniheldur 20 forðaplástra.

Fentanyl 25 míkrógrömm/klst. forðaplástur
Fentanyl 50 míkrógrömm/klst. forðaplástur
Fentanyl 100 míkrógrömm/klst. forðaplástur
Pakkning sem inniheldur 3 forðaplástra.
Pakkning sem inniheldur 4 forðaplástra.
Pakkning sem inniheldur 5 forðaplástra.
Pakkning sem inniheldur 10 forðaplástra.

Pakkning sem inniheldur 15 forðaplástra.
Pakkning sem inniheldur 16 forðaplástra.
Pakkning sem inniheldur 20 forðaplástra.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Leiðbeiningar um förgun:
Notaða plástra á að brjóta saman þannig að límhliðarnar límist saman og síðan farga á öruggan hátt. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Alvogen ehf.
Smáratorgi 3
201 Kópavogur
Ísland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Fentanyl Alvogen 12 míkrógrömm/klst.	IS/1/12/091/01
Fentanyl Alvogen 25 míkrógrömm/klst.	IS/1/12/091/02
Fentanyl Alvogen 50 míkrógrömm/klst.	IS/1/12/091/03
Fentanyl Alvogen 100 míkrógrömm/klst.	IS/1/12/091/05

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 24. ágúst 2012.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

26. apríl 2024.