

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Fentanyl Actavis 25 míkrog/klst. forðaplástur
Fentanyl Actavis 50 míkrog/klst. forðaplástur
Fentanyl Actavis 75 míkrog/klst. forðaplástur
Fentanyl Actavis 100 míkrog/klst. forðaplástur

2. INNIHALDSLÝSING

Fentanyl Actavis 25 míkrog/klst. forðaplástur
Úr hverjum plástri losna 25 míkrog af fentanýli á klukkustund. Hver 7,5 cm² plástur inniheldur 4,125 mg af fentanýli.

Fentanyl Actavis 50 míkrog/klst. forðaplástur
Úr hverjum plástri losna 50 míkrog af fentanýli á klukkustund. Hver 15 cm² plástur inniheldur 8,25 mg af fentanýli.

Fentanyl Actavis 75 míkrog/klst. forðaplástur
Úr hverjum plástri losna 75 míkrog af fentanýli á klukkustund. Hver 22,5 cm² plástur inniheldur 12,375 mg af fentanýli.

Fentanyl Actavis 100 míkrog/klst. forðaplástur
Úr hverjum plástri losna 100 míkrog af fentanýli á klukkustund. Hver 30 cm² plástur inniheldur 16,5 mg af fentanýli.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Forðaplástur

Hver plástur: Gegnsær og litlaus plástur með blárri áletrun á þynnu á bakhlið: „fentanyl 25 µg/h“/„fentanyl 50 µg/h“/„fentanyl 75 µg/h“/„fentanyl 100 µg/h“.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Fullorðnir:

Fentanyl Actavis er ætlað til meðferðar við verulegum, langvinnum verkjum sem krefjast samfelldrar langtímanotkunar ópíóíða.

Börn:

Langtímameðferð gegn verulegum langvinnum verkjum hjá börnum frá 2 ára aldri sem fá meðferð með ópíóíða.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Skammtar Fentanyl Actavis eiga að vera einstaklingsbundnir, byggðir á ástandi sjúklingsins og þá á að meta reglulega meðan á notkun stendur. Nota skal minnsta virka skammt. Plástrarnir eru hannaðir til

-
að gefa frá sér u.þ.b. 25, 50, 75 og 100 míkróg/klst. af fentanýli út í blóðrásina, sem samsvarar 0,6; 1,2; 1,8 og 2,4 mg á sólaríng.

Val á upphafsskammti

Viðeigandi upphafsskammt af Fentanyl Actavis skal byggja á núverandi notkun sjúklinga á ópíóíðum. Mælt er með notkun Fentanyl Actavis hjá sjúklingum með þol fyrir ópíóíðum. Aðrir þættir sem hafa skal í huga eru almennt ástand sjúklings og heilsufar hans, þ.m.t. líkamsstærð, aldur og hve máttfarinn hann er, auk umfangs þols fyrir ópíóíðum.

Fullorðnir

Sjúklingar með þol fyrir ópíóíðum

Sjá upplýsingar um jafngilda verkjastillingu hér á eftir varðandi skipti af ópíóíðum til inntöku eða inndælingar yfir á Fentanyl Actavis hjá sjúklingum með þol fyrir ópíóíðum. Skammtinn má síðan auka eða minnka smátt og smátt ef þörf krefur um 12 eða 25 míkróg/klst. til þess að fá minnsta viðeigandi skammt af Fentanyl Actavis miðað við svörun og þörf á viðbótarverkjalyfjum.

Sjúklingar sem ekki hafa fengið meðferð með ópíóíðum áður

Almennt er ekki mælt með gjöf um húð hjá sjúklingum sem ekki hafa fengið meðferð með ópíóíðum áður. Íhuga skal aðrar íkomuleiðir (inntöku, inndælingu). Til að koma í veg fyrir ofskömmtun er ráðlagt að gefa sjúklingum sem ekki hafa fengið meðferð með ópíóíðum áður, litla skammta af hraðlosandi ópíóíðum (t.d. morfíni, hýdrómorfóni, oxýkódóni, tramadóli eða kódeini) sem aðlagðir eru þar til verkjastillingu sem jafngildir fentanýli um húð með losunarhraða sem er 12 míkróg/klst. eða 25 míkróg/klst. er náð. Þá er hægt að skipta yfir á Fentanyl Actavis hjá sjúklingum. Plástrar með losunarhraðann 12 míkróg/klst. eru fánlegir og þá skal nota við upphafsskömmtun.

Við aðstæður þar sem ekki er talið mögulegt að hefja meðferð með ópíóíðum til inntöku og notkun fentanýls um húð er talin eini viðeigandi valkosturinn við meðferð hjá sjúklingum sem ekki hafa fengið meðferð með ópíóíðum áður, skal aðeins íhuga notkun minnsta upphafsskammtsins (þ.e. 12 míkróg/klst.). Við slíkar aðstæður þarf að hafa nákvæmt eftirlit með sjúklingnum. Hætta er á alvarlegri eða lífshættulegri vanöndun, hjá sjúklingum sem ekki hafa fengið meðferð með ópíóíðum áður, jafnvel við notkun minnsta skammtsins af fentanýli um húð (sjá kafla 4.4 og 4.9).

Umreikningur á jafngildri verkjastillandi verkun

Hjá sjúklingum sem eru að taka ópíóíð-verkjalyf skal byggja upphafsskammtinn af Fentanyl Actavis á dagskammti fyrri ópíóíðans. Til að reikna út viðeigandi upphafsskammt af Fentanyl Actavis skal fara í gegnum eftirtalin þrep:

1. Reikna út sólarhringsskammtinn (mg/dag) af ópíóíðanum sem verið er að nota.
2. Umreikna þetta magn yfir í jafngildan sólarhringsskammt af morfíni til inntöku með marföldunarstuðlunum í töflu 1 miðað við viðeigandi íkomuleið.
3. Til að fá fram skammtinn af Fentanyl Actavis sem samsvarar útreiknaða sólarhringsskammtinum, morfínskammti með jafngilda verkjastillandi verkun, skal nota skammta-umreikningatöflu 2 eða 3 eftirfarandi hátt:
 - a. Tafla 2 er fyrir fullorðna sjúklinga sem þurfa að skipta um ópíóíð eða sem eru ekki í eins góðu klínísku jafnvægi (umbreytingarhlutfall á milli morfíns til inntöku og fentanýls um húð er u.þ.b. jafnt og 150:1).
 - b. Tafla 3 er fyrir fullorðna sjúklinga sem eru í meðferð með ópíóíðum, sem er í jafnvægi og þolist vel (umbreytingarhlutfall á milli morfíns til inntöku og fentanýls um húð er u.þ.b. jafnt og 100:1)

Tafla 1: Umreikningatafla - Margföldunarstuðlar til að skipta dagskammti fyrri ópíóíða yfir í sólarhringsskammt af morfíni til inntöku með jafngilda verkjastillandi verkun (mg/dag fyrri ópíóíða x stuðull = sólarhringsskammtur af morfíni til inntöku með jafngilda verkjastillandi verkun)

Fyrri ópíóíði	Íkomuleið	Margföldunarstuðull
morfín	til inntöku	1 ^a
	stungulyf	3
búprenorfín	undir tungu	75
	stungulyf	100
kódeín	til inntöku	0,15
	stungulyf	0,23
díamorfín	til inntöku	0,5
	stungulyf	6 ^b
fentanýl	til inntöku	-
	stungulyf	300
hýdrómorfón	til inntöku	4
	stungulyf	20 ^b
ketóbemidón	til inntöku	1
	stungulyf	3
levorfanól	til inntöku	7,5
	stungulyf	15 ^b
metadón	til inntöku	1,5
	stungulyf	3 ^b
oxýkódón	til inntöku	1,5
	stungulyf	3
oxýmorfón	í endaparm	3
	stungulyf	30 ^b
petidín	til inntöku	-
	stungulyf	0,4 ^b
tapentadól	til inntöku	0,4
	stungulyf	-
tramadól	til inntöku	0,25
	stungulyf	0,3

^a Virkni morfíns til inntöku/í vöðva er byggð á klínískri reynslu hjá sjúklingum með langvinna verki

^b Míðað við rannsóknir á stökum skömmtum þar sem skammtur í vöðva af hverju virku efni sem talið var upp var borinn saman við morfín til að sýna fram á hlutfallslega virkni. Skammtar til inntöku eru skammtar sem ráðlagðir eru þegar breytt er af stungulyfi yfir á lyf til inntöku.

Tilvísanir: Aðlagð frá 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: Ráðlagðir upphafsskammtar af fentanýl forðaplástrum samkvæmt daglegri notkun morfíns til inntöku (fyrir sjúklinga sem þurfa að skipta um ópíóíða eða sjúklinga sem ekki eru í eins góðu klínísku jafnvægi: umbreytingarhlutfall frá morfíni til inntöku yfir á fentanýl um húð er u.þ.b. 150:1)¹

Sólarhringsskammtur af morfíni til inntöku (mg/dag)	Fentanýl forðaplástur (míkróg/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
1035-1124	300

¹Í klínískum rannsóknum voru daglegir skammtar af morfíni til inntöku á þessum bilum notaðir til grundvallar við skipti yfir í fentanýl forðaplástra

Tafla 3: Ráðlagðir upphafsskammtar af fentanýl forðaplástrum samkvæmt daglegri notkun morfíns til inntöku (fyrir sjúklinga sem eru á stöðugri ópíóíðmeðferð sem þeir þola vel: umbreytingarhlutfall frá morfíni til inntöku yfir á fentanýl um húð er u.þ.b. 100:1)

Sólarhringsskammtur af morfíni til inntöku (mg/dag)	Fentanýl forðaplástur (míkróg/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

Ekki er hægt að framkvæma fyrsta mat á hámarksverkjastillandi áhrifum Fentanyl Actavis fyrir en plásturinn hefur verið á í 24 klst. Þessi biðtími er vegna þess að sermispéttni fentanýls fer stigvaxandi fyrstu 24 klst. eftir að plásturinn er settur á í fyrsta sinn.

Því skal hætta fyrri verkjalyfjameðferð smám saman eftir að fyrsti skammturinn er settur á þar til verkjastillandi verkun er náð með Fentanyl Actavis.

Skammtaaðlögun og viðhaldsmeðferð

Skipta skal um Fentanyl Actavis plásturinn á 72 klst. fresti.

Skammtaaðlögun skal vera einstaklingsbundin á grundvelli daglegrar meðalnotkunar á viðbótarverkjalyfjum þar til jafnvægi næst á milli verkjastillandi verkunar og þols. Skammtaaðlögun skal almennt gerð í 12 míkróg/klst. eða 25 míkróg/klst. þrepum, þó taka skuli tillit til þarfa fyrir viðbótarverkjastillingu (morfín til inntöku 45/90 mg/dag ≈ fentanýl um húð 12/25 míkróg/klst.) og stöðu verkja hjá sjúklingnum. Það getur tekið sjúklinginn allt að 6 daga að ná jafnvægi á nýjum skammti eftir

-
skammtaaukningu. Eftir skammtaaukningu skulu sjúklingar því hafa plásturinn með stærri skammtinum á í tvö 72 klst. tímabil áður en skammturinn er aukinn frekar.

Nota má meira en einn Fentanyl Actavis plástur fyrir skammta sem eru stærri en 100 míkróg/klst. Sjúklingar gætu þurft á að halda reglulegum viðbótarskömmtum af skjótvirkum verkjalyfjum við „gegnumbrotsverkjum“. Sumir sjúklingar gætu þarfnast viðbótarárópióíðmeðferðar eða gjöf ópióíða eftir öðrum leiðum til verkjastillingar þegar skammtar af Fentanyl Actavis fara yfir 300 míkróg/klst.

Ef ekki næst fullnægjandi verkjastilling, skal íhuga möguleika á ofursársaukanæmi (hyperalgesia), þolmyndun og versnun á undirliggjandi sjúkdómi (sjá kafla 4.4).

Ef verkjastilling er ekki fullnægjandi meðan á notkun fyrsta plástursins stendur má setja nýjan Fentanyl Actavis plástur af sama styrkleika á í stað fyrsta plástursins eftir 48 klst. eða auka skammtinn eftir 72 klst.

Ef skipta þarf um plástur (t.d. plásturinn dettur af) áður en 72 klst. eru liðnar, skal setja plástur af sama styrkleika á annað húðsvæði. Þetta getur aukið þéttni í sermi (sjá kafla 5.2) og hafa skal nákvæmt eftirlit með sjúklingnum.

Meðferðarlengd og markmið

Áður en meðferð með Fentanyl Actavis 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 Actavis hætt

Ef nauðsynlegt er að hætta notkun Fentanyl Actavis, skal hefja notkun annarra ópióíða smám saman, byrja í litlum skammti og stækka hann smám saman. Þetta er vegna þess að þéttni fentanyls lækkar smám saman eftir að plásturinn er fjarlægður. Þéttni fentanyls í sermi getur verið 20 klst. eða lengur að lækka um 50%. Almenn skal hætta notkun ópióíð verkjalyfja smám saman til að koma í veg fyrir fráhrarfseinkenni (sjá kafla 4.4 og 4.8). Greint hefur verið frá því að þegar meðferð með ópióíð verkjalyfjum var stöðvuð snögglega hjá sjúklingum sem voru líkamlega háðir ópióíðum hafi það leitt til alvarlegra fráhrarfseinkenna og vanmeðhöndlaðra verkja. Niðurtröppun skal byggja á einstaklingsskammti, meðferðarlengd og svörun sjúklings við verkjum og fráhrarfseinkennum. Sjúklingar sem eru í langtímameðferð gætu þurft að minnka skammta hægar. Íhuga má hraðari niðurtröppun hjá sjúklingum sem hafa verið meðhöndlaðir í stuttan tíma.

Fráhrarfseinkenni eru hugsanleg hjá sumum sjúklingum eftir að skipt er um ópióíða eða við skammtaáðlögun.

Aðeins skal nota töflur 1, 2 og 3 til að umreikna skammta annarra ópióíða yfir í skammta af fentanyli um húð, en ekki skammta af fentanyli um húð yfir í aðra meðferð, til að forðast ofáætlun skammtsins af nýja verkjalyfinu og hugsanlega ofskömmtum.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir sjúklingar

Hafa skal nákvæmt eftirlit með öldruðum sjúklingum og aðlaga skammta fyrir hvern og einn samkvæmt ástandi sjúklingsins (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Hjá öldruðum sjúklingum sem ekki hafa fengið meðferð með ópióíðum áður skal aðeins íhuga meðferð ef ávinningurinn vegur þyngra en áhættan. Í slíkum tilvikum skal við upphafsmeðferð aðeins íhuga notkun 12 míkróg/klst. af fentanyli um húð.

Skert nýrna- og lifrarstarfsemi

Hafa skal nákvæmt eftirlit með sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi og aðlaga skammta fyrir hvern og einn samkvæmt ástandi sjúklingsins (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Hjá sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi sem ekki hafa fengið meðferð með ópíóíðum áður skal aðeins íhuga meðferð ef ávinningurinn vegur þyngra en áhættan. Í slíkum tilvikum skal við upphafsmeðferð aðeins íhuga notkun 12 míkróg/klst. af fentanýli um húð.

Börn og unglingar

Unglingar 16 ára og eldri:

Fylgið skammtaleiðbeiningum fyrir fullorðna.

Börn 2 til 16 ára að aldri:

Fentanyl Actavis skal aðeins nota handa börnum sem þola ópíóíða (á aldrinum 2 til 16 ára) og eru að fá jafngildi a.m.k. 30 mg af morfíni til inntöku á dag. Við umbreytingu hjá börnum af ópíóíðum til inntöku eða stungulyfjum yfir á Fentanyl Actavis, sjá umreikninga miðað við jafngilda verkjastillandi verkun (tafla 1) og ráðlagða upphafsskammta af Fentanyl Actavis samkvæmt daglegri notkun morfíns til inntöku (tafla 4).

Tafla 4: Ráðlagðir skammtar af fentanýli um húð hjá börnum¹ samkvæmt dagskammti af morfíni til inntöku²

Morfín til inntöku á 24 klst. (mg/dag)	Fentanýl forðaplástur (míkróg/klst.)
30-44	12
45-134	25

¹ Umreikningar yfir í skammta af fentanýl forðaplástrum sem eru stærri en 25 míkróg/klst. eru eins fyrir börn og fullorðna

² Í klínískum rannsóknum voru daglegir skammtar af morfíni til inntöku á þessum bilum notaðir til grundvallar við skipti yfir í fentanýl forðaplástra

Í tveimur rannsóknum hjá börnum var gætt hófsemi við útreikninga á skömmtum af fentanýl forðaplástrum: í stað 30 mg til 44 mg af morfíni til inntöku eða samsvarandi ópíóíðskammts var notaður einn fentanýl 12 míkróg/klst. plástur. Athugið að þessi breytingaráætlun fyrir börn á aðeins við þegar skipt er af morfíni til inntöku (eða jafngildi þess) yfir á fentanýl forðaplástra. Breytingaráætlunina skal ekki nota til að skipta af fentanýli um húð yfir í aðra ópíóíða, vegna þess að ofskömmtun gæti þá orðið.

Verkjastillandi áhrif fyrsta skammtsins af fentanýl plástri ná ekki hámarki fyrstu 24 klst. Því skal gefa sjúklingnum fyrstu 12 klst. eftir að skipt er yfir á Fentanyl Actavis sama reglulega skammtinn af verkjalyfjum og áður. Næstu 12 klst. skal gefa verkjalyf samkvæmt klínískri þörf.

Ráðlagt er að fylgjast með sjúklingum í a.m.k. 48 klst. m.t.t. aukaverkana, sem geta verið m.a. vanöndun, eftir að meðferð með Fentanyl Actavis er hafin eða skammtur aukinn (sjá kafla 4.4).

Ekki skal nota Fentanyl Actavis hjá börnum yngri en 2 ára, vegna þess að ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun.

Skammtaaðlögun og viðhaldsskammtar hjá börnum

Skipta skal um Fentanyl Actavis plásturinn á 72 klst. fresti. Aðlaga skal skammta fyrir hvern og einn þar til jafnvægi næst á milli verkjastillandi verkunar og þols. Skammta má ekki auka með minna en 72 klst. millibili. Ef verkjastillandi áhrif Fentanyl Actavis eru ekki viðunandi, skal gefa morfín eða annan skammverkandi ópíóíða til viðbótar. Samkvæmt þörf fyrir viðbótarverkjalyf og verkjastöðu barnsins getur þurft að auka skammtinn.

Skammtaaðlögun skal framkvæma í þrepum sem eru 12 míkróg/klst.

Lyfjagjöf

Fentanyl Actavis er til notkunar um húð.

Fentanyl Actavis skal setja á flatan húðflöt á bók eða upphandleggjum sem ekki hefur orðið fyrir ertingu eða geislum.

Æskilegasta staðsetningin hjá ungum börnum er ofarlega á baki, til að lágmarka hættuna á að barnið fjarlægji plásturinn.

Hár á notkunarstað (æskilegast er að nota hárlaust svæði) skal klippa (ekki raka) áður en plásturinn er settur á. Ef hreinsa þarf svæðið fyrir notkun Fentanyl Actavis skal það gert með vatni. Ekki skal nota sápur, olíur, húðkrem eða önnur efni sem ert geta húðina eða breytt eiginleikum hennar. Húðin skal vera alveg þurr áður en plásturinn er settur á. Plástrana skal skoða fyrir notkun. Ekki skal nota plástra sem hafa verið klipptir, skipt í sundur eða skemmdir á einhvern hátt.

Fentanyl Actavis plástur skal setja á strax eftir að hann er tekinn úr lokuðum umbúðunum. Plásturinn skal fjarlægja úr hlífðarpokanum með því að brjóta fyrst flipann (staðsettur nálægt enda örvarinnar á miða pokans) og rífa síðan pokann varlega. Ef skæri eru notuð til að opna pokann, skal gera það nálægt lokaðri brúninni þannig að plásturinn fyrir innan skemmist ekki. Hlífðarlagið er tvískipt. Brjótið plásturinn í miðjunni og fjarlægið hvorn hluta hlífðarlagsins fyrir sig. Forðist að snerta límhlíð plástursins. Setjið plásturinn á húðina með því að þrýsta létt á hann með lófanum í u.þ.b. 30 sekúndur. Gangið úr skugga um að brúnir plástursins séu vel fastar. Þvoið síðan hendur með hreinu vatni.

Fentanyl Actavis má hafa á samfellt í 72 klst. Nýjan plástur skal setja á annað húðsvæði eftir að sá fyrri hefur verið fjarlægður. Nokkrir dagar skulu líða áður en nýr plástur er settur á sama húðsvæðið.

Vegna þess að forðaplásturinn er varinn með vatnspéttri hlífðarfílmum að utanverðu má einnig hafa hann á þegar farið er í sturtu.

Stöku sinnum getur þurft viðbótarlím á plásturinn.

Ef leifar af forðaplástrinum verða eftir á húðinni eftir að hann hefur verið fjarlægður, má hreinsa þær af með ríkulegu magni af sápu og vatni. Ekki má nota spritt eða aðra leysa við hreinsun því þeir gætu komist í gegnum húðina vegna áhrifa plástursins.

4.3 Frábendingar

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

Bráðir verkir eða verkir eftir aðgerðir þar sem ekki er mögulegt að stilla skammta við skammtímanotkun og vegna þess að það gæti leitt til alvarlegrar eða lífshættulegrar vanöndunar.

Alvarleg öndunarbæling.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Fylgjast skal með sjúklingum sem hafa fengið alvarlegar aukaverkanir í að minnsta kosti 24 klst. eftir að Fentanyl Actavis er fjarlægt eða lengur eftir því sem klínísk einkenni gefa tilefni til, vegna þess að þéttni fentanýls í sermi lækkar smám saman og minnkar á 20 til 27 klst. um u.þ.b. 50%.

Sjúklingar og umönnunaraðilar verða að fá upplýsingar um að Fentanyl Actavis innihaldi virkt efni í magni sem getur verið lífshættulegt, sérstaklega fyrir barn. Því verður að geyma alla plástra þar sem börn hvorki ná til né sjá, bæði fyrir og eftir notkun.

Vegna hættu, þ.m.t. banvænum afleiðingum, sem tengist inntöku fyrir slysi, rangri notkun og misnotkun, verður að ráðleggja sjúklingum og umönnunaraðilum þeirra að geyma Fentanyl Actavis á öruggum stað sem aðrir hafa ekki aðgang að.

Aðstæður þar sem ópíóíðar hafa ekki verið notaðir áður eða þegar ekki er um að ræða þol fyrir ópíóíðum

Notkun fentanýls um húð hjá sjúklingum sem ekki hafa áður fengið ópíóíða hefur örsjaldan tengst alvarlegri öndunarbælingu og/eða dauðsföllum þegar það er notað sem fyrsta meðferð með ópíóíðum, sérstaklega hjá sjúklingum með verki sem ekki eru af völdum krabbameins. Hætta á alvarlegri eða lífshættulegri vanöndun er fyrir hendi, jafnvel við notkun minnstu skammta af fentanýli um húð, þegar meðferð er hafin hjá sjúklingum sem ekki hafa fengið ópíóíða áður, sérstaklega hjá öldruðum sjúklingum eða sjúklingum með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi. Tilhneiging til myndunar þols er mjög einstaklingsbundin. Mælt er með notkun Fentanyl Actavis hjá sjúklingum sem sýnt hafa þol fyrir ópíóíðum (sjá kafla 4.2).

Öndunarbæling

Sumir sjúklingar geta fundið fyrir verulegri öndunarbælingu við notkun Fentanyl Actavis; fylgjast verður með þessum áhrifum hjá sjúklingum. Öndunarbæling getur haldið áfram eftir að Fentanyl Actavis plásturinn hefur verið fjarlægður. Tíðni öndunarbælingar eykst með stækkandi skammti fentanýls um húð (sjá kafla 4.9).

Ópíóíðar geta valdið svefntengdum öndunartruflunum, þ.m.t. miðlægum kæfisvefni (central sleep apnoea, CSA) og svefntengdum súrefnisskortum. Notkun ópíóíða eykur hættuna á skammtaháðum miðlægum kæfisvefni. Íhuga skal að minnka heildarskammt ópíóíða hjá sjúklingum sem fá miðlægan kæfisvefn.

Áhætta við samhliðanotkun lyfja sem bæla miðtaugakerfið, þ.m.t. róandi lyfja s.s. benzódíazepína og skyldra lyfja, áfengis og fíknilyfja sem bæla miðtaugakerfið

Samhliðanotkun fentanýls og róandi lyfja svo sem benzódíazepína eða skyldra lyfja, áfengis eða fíknilyfja sem bæla miðtaugakerfið getur leitt til slævingar, öndunarbælingar, dás og dauða. Vegna þessarar áhættu skal einungis ávísa róandi lyfjum samhliða fyrir sjúklinga þar sem engin önnur meðferð er möguleg. Ef ákeðið er að ávísa fentanýli ásamt róandi lyfjum skal nota lægsta virka skammt og skal meðferðarlengd vera eins stutt og hægt er.

Fylgjast skal náið með teiknum og einkennum öndunarbælingar og slævingar hjá sjúklingunum. Eindregið er mælt með að upplýsa sjúklinga og aðstandendur þeirra um þessi einkenni (sjá kafla 4.5).

Langvinnur lungnasjúkdómur

Aukaverkanir Fentanyl Actavis geta verið alvarlegri hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu eða aðra lungnasjúkdóma. Ópíóíðar geta dregið úr öndunarhvöt og aukið mótstöðu 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 ópíóíðmeðferðar 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 enginn ávinningur sé af áframhaldandi meðferð skal minnka skammta smám saman til að komast hjá fráhrarfseinkennum.

Ekki hætta skyndilega meðferð með Fentanyl Actavis hjá sjúklingi sem er líkamlega háður ópíóíðum. Lyfjafráhrarfsheilkenni getur komið fram þegar meðferð er hætt skyndilega eða skammtur minnkaður of hratt.

Greint hefur verið frá því að þegar meðferð með ópíóíð verkjalyfjum er stöðvuð snögglega hjá sjúklingum sem eru líkamlega háðir ópíóíðum getur það leitt til alvarlegra fráhrarfseinkenna og vanmeðhöndlaðra verkja (sjá kafla 4.2 og 4.8). Þegar sjúklingur þarfnast ekki lengur meðferðar er ráðlagt að minnka skammtinn smám saman til að lágmarka fráhrarfseinkenni. Niðurtröppun úr stórum skammti getur tekið vikur upp í mánuði.

Fráhvarfsheilkenni ópíóíðalyfja einkennist af sumu eða öllu af eftirfarandi: eirðarleysi, tármyndun, nefrennsli, geispi, svitamyndun, kuldahrolli, vöðvaverkjum, ljósosvíkkun og hjartsláttarónotum. Önnur einkenni geta einnig komið fram, þar á meðal þirringur, æsingur, kvíði, ofhreyfni, skjálfti, máttleysi, svefnleysi, lystarleysi, kviðverkir, ógleði, uppköst, niðurgangur, hækkadur blóðþrýstingur, aukinn öndunarhraði eða hjartsláttur.

Ópíóíðafíkn (misnotkun og ávanabinding)

Endurtekin notkun Fentanyl Actavis getur leitt til ópíóíðafíknar (opioid use disorder, OUD). Stærri skammtur og lengri meðferð með ópíóíðum getur aukið hættuna á að ópíóíðafíkn þróist. Misnotkun eða vísitandi röng notkun Fentanyl Actavis getur valdið ofskömmtun og/eða dauða. Hættan á því 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 sjúklingum með sögu um önnur geðræn vandamál (t.d. alvarlegt þunglyndi, kvíða eða persónuleikaraskanir). Áður en meðferð með Fentanyl Actavis 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 lækinn. Fylgjast þarf 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 áhættu. Þetta felur í sér endurskoðun á samhliða notkun ópíóíða og geðlyfja (eins og bensodíazepína). Íhuga skal ráðgjöf hjá fíkniráðgjafa fyrir sjúklinga með teikn og einkenni ópíóíðafíknar, ef hætta skal meðferð með ópíóíðum (sjá kafla 4.4).

Sjúkdómar í miðtaugakerfi, þ.m.t. aukinn innankúpuþrýstingur

Gæta skal varúðar við notkun Fentanyl Actavis hjá sjúklingum sem gætu verið sérstaklega næmir fyrir innankúpuáhrifum CO₂ uppsöfnunar, svo sem þeim sem hafa einkenni aukins innankúpuþrýstings, skerta meðvitund eða eru í dái. Gæta skal varúðar við notkun Fentanyl Actavis hjá sjúklingum með heilaeðli.

Hjartasjúkdómar

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

Lágþrýstingur

Ópíóíðar geta valdið lágþrýstingi, einkum hjá sjúklingum með bráða blóðþurrð. Leiðréttá skal undirliggjandi lágþrýsting með einkennum og/eða blóðþurrð áður en meðferð með fentanýl forðaplástrum er hafin.

Skert lifrarstarfsemi

Vegna þess að fentanýl er umbrotið í óvirk umbrotsefni í lifrinni, getur skert lifrarstarfsemi tafið brotthvarf þess. Ef sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi fá Fentanyl Actavis, skal fylgjast vandlega með einkennum eiturvekana fentanýls hjá þeim og minnka skammta Fentanyl Actavis ef þörf krefur (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Jafnvel þó ekki sé búist við að skert nýrnastarfsemi hafi áhrif af klínískri þýðingu á brotthvarf fentanýls, er ráðlagt að gæta varúðar því lyfjahvörf fentanýls hafa ekki verið metin hjá þessum hópi sjúklinga (sjá kafla 5.2). Aðeins skal íhuga meðferð ef ávinningurinn vegur þyngra en áhættan. Ef sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi fá fentanýl forðaplástra skal fylgjast vel með einkennum fentanýlleitrunar og minnka skammta ef þörf krefur. Frekari takmarkanir eiga við hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi sem ekki hafa fengið ópíóíða áður (sjá kafla 4.2).

Hiti/utanaðkomandi hitagjafi

Þéttni fentanýls getur aukist ef hiti húðar hækkar (sjá kafla 5.2). Því skal hafa eftirlit með sjúklingum með hita m.t.t. aukaverkana ópíóíða og aðlaga skammta af Fentanyl Actavis ef þörf krefur. Hitastigsháð aukning á losun fentanýls úr plástrinum er hugsanleg og það gæti mögulega valdið ofskömmtun og dauðsfalli.

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

Serótónínheilkenni

Ráðlagt er að gæta varúðar þegar Fentanyl Actavis er gefið samhliða lyfjum sem hafa áhrif á taugaboðkerfi serótóníns.

Samhliðanotkun serótónínvirkra lyfja, eins og sértækra serótónínendurupptökuhemla (SSRI) og serótónín-noradrenalinendurupptökuhemla (SNRI) og virkra efna sem hamlar umbrotum serótóníns (m.a. sértækra mónóamínóoxidasahemla (MAO-hemla) getur leitt til serótónínheilkennis, sem getur hugsanlega verið lífshættulegt. Þetta getur komið fyrir innan ráðlagðs skammtabils (sjá kafla 4.5).

Serótónínheilkenni getur falið í sér breytingar á geði (t.d. æsing, ofskynjanir, dá), óstöðugleika í ósjálfráða taugakerfinu (t.d. hraðtakt, óstöðugan blóðþrýsting, ofurhita), óeðlilega tauga- og vöðvastarfsemi (t.d. ofviðbrögð (hyperreflexia), skort á samhæfingu, stífleika) og/eða einkenni frá meltingarvegi (t.d. ógleði, uppköst, niðurgang).

Ef grunur leikur á serótónínheilkenni skal hætta meðferð með Fentanyl Actavis.

Milliverkanir við önnur lyf:

CYP3A4 hemlar

Samhliðanotkun Fentanyl Actavis og cýtókróm P450 3A4 (CYP3A4) hemla getur hækkað þéttni fentanýls í plasma, sem getur aukið eða lengt bæði læknanði áhrifin og aukaverkanir og getur valdið alvarlegri öndunarbælingu. Því er ekki mælt með samhliðanotkun Fentanyl Actavis og CYP3A4 hemla nema ávinningur vegi þyngra en aukin hætta á aukaverkunum. Sjúklingur skal almennt bíða í 2 daga eftir að meðferð með CYP3A4 hemli er hætt áður en fyrsti Fentanyl Actavis plásturinn er settur á. Hamlandi áhrifin vara hins vegar mismengi og fyrir suma CYP3A4 hemla með langan brotthvarfshelmingunartíma, svo sem amíóðarón eða fyrir tímaháða hemla svo sem erýtrómýcín, idelalisib, níkardipín og rítónavír getur þetta tímabil þurft að vera lengra. Því er vísað í lyfjaupplýsingar fyrir CYP3A4 hemilinn varðandi helmingunartíma virka efnisins og tímallengd hamlandi áhrifanna áður en fyrsti Fentanyl Actavis plásturinn er settur á. Sjúklingur í meðferð með Fentanyl Actavis skal bíða í a.m.k. 1 viku eftir að síðasti plásturinn er fjarlægður áður en hann hefur meðferð með CYP3A4 hemli. Ef ekki er hægt að komast hjá samhliðanotkun Fentanyl Actavis og CYP3A4 hemils er ástæða til að hafa nákvæmt eftirlit með vísbendingum um eða einkennum aukinna eða langvinnra meðferðaráhrifa og aukaverkana fentanýls (sérstaklega öndunarbælingar) og minnka verður skammta af Fentanyl Actavis eða gera hlé á meðferð eftir því sem þurfa þykir (sjá kafla 4.5).

Útsetning fyrir slysn vegna yfirfærslu plásturs

Yfirfærsla fentanýlplásturs fyrir slysn á húð einstaklings sem ekki er í meðferð með plástri (sérstaklega barns), þegar rúmi er deilt eða við nána líkamlega snertingu við einstakling sem er með plástur, getur leitt til ofskömmtnar ópíóíðs hjá einstaklingi sem ekki er í meðferð með plástri. Ráðleggja skal sjúklingum að fjarlægja tafarlaust plástur af húð einstaklings sem ekki er í meðferð með plástri, ef til yfirfærslu kemur (sjá kafla 4.9).

Notkun hjá öldruðum sjúklingum

Gögn úr rannsóknum með fentanýlgjöf í bláæð benda til að hjá öldruðum sjúklingum geti úthreinsun verið skert, helmingunartími lengdur og að þeir geti verið næmari fyrir virka efninu en yngri sjúklingar. Ef aldraðir sjúklingar fá Fentanyl Actavis skal fylgjast vandlega með einkennum eiturverkana fentanýls og minnka skammtinn ef nauðsyn krefur (sjá kafla 5.2).

Meltingarvegur

Ópíóíðar auka vöðvaspennu og draga úr framknýjandi samdrætti sléttra vöðva í meltingarvegi. Þetta lengir flutningstíma um meltingarveg og getur verið ástæðan fyrir hægðatregðu af völdum fentanýls. Sjúklingum skal gefa ráðleggingar varðandi aðgerðir til að koma í veg fyrir hægðatregðu og íhuga skal

fyrirbyggjandi meðferð með hægðalosandi lyfi. Gæta skal sérstakrar varúðar hjá sjúklingum með langvinna hægðatregðu. Ef þarmalömunarstífla er til staðar eða grunur er um slíkt skal hætta meðferð með Fentanyl Actavis.

Sjúklingar með vöðvaslensfár

Vöðvarekjavíðbrögð án floga geta komið fram. Gæta skal varúðar við meðferð sjúklinga með vöðvaslensfár.

Samhliðanotkun blandaðra ópíóíðrva/-hemla

Samhliðanotkun búprenorfíns, nalbúfíns og pentazócíns er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5).

Segulsneiðmyndun (MRI)

Fentanýl forðaplástur inniheldur málm. Fjarlægja skal plásturinn fyrir segulsneiðmyndun vegna þess að hann getur ofhitnað meðan á ómuninni stendur og valdið bruna á húð næst plástrinum.

Börn

Fentanyl Actavis skal ekki nota hjá börnum sem ekki hafa fengið ópíóíða áður (sjá kafla 4.2). Hætta á alvarlegri eða lífshættulegri vanöndun er til staðar óháð skammtastærð Fentanyl Actavis forðaplástursins sem notaður er.

Fentanýl forðaplástur hefur ekki verið rannsakaður hjá börnum yngri en 2 ára. Fentanyl Actavis 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 slysi skal gæta varúðar við val á notkunarstað fyrir Fentanyl Actavis (sjá kafla 4.2 og 6.6) og hafa nákvæmt eftirlit með viðloðun plástursins.

Ofursársaukanæmi vegna ópíóíða

Ofursársaukanæmi vegna ópíóíða (opioid induced hyperalgesia, OIH) er mótsagnakennd svörun við ópíóíðum þar sem aukning er á sársaukaskynjun þrátt fyrir stöðuga eða aukna útsetningu fyrir ópíóíðum. Það er frábrugðið þolmyndun, þar sem stærri ópíóíðskammtar eru nauðsynlegir til að ná sömu verkjastillandi áhrifum eða til að meðhöndla endurtekna verki. Ofursársaukanæmi vegna ópíóíða getur komið fram sem aukinn sársauki, almennari sársauki (þ.e. minna staðbundinn) eða sársauki frá venjulegu (þ.e. sársaukalaus) áreiti (sársauki við snertingu (allodynia)) án vísbendinga um framgang sjúkdómsins. Þegar grunur leikur á ofursársaukanæmi vegna ópíóíða skal minnka skammt ópíóíða eða hætta notkun smám saman, ef mögulegt er.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lyfhrifamiliverkanir

Lyf sem hafa áhrif á miðtaugakerfið/bæla miðtaugakerfið, þ.m.t. áfengi og fíknilyf sem bæla miðtaugakerfið

Samhliðanotkun Fentanyl Actavis og annarra lyfja sem hafa bælandi áhrif á miðtaugakerfið, (þ.m.t. benzodíazepína og annarra slævandi lyfja/svefnlyfja, ópíóíða, svæfingarlyfja, fenótiazína, róandi lyfja, slævandi andhistamína, áfengis og fíknilyfja sem bæla miðtaugakerfið), vöðvaslakandi lyfja og gabapentin-lyfja (gabapentin og pregabalin) getur valdið öndunarbælingu, lágþrýstingi og verulegri slævingu, dái eða dauða. Einungis skal ávísa lyfjum sem bæla miðtaugakerfið og Fentanyl Actavis samhliða fyrir sjúklinga þar sem engin önnur meðferð er möguleg. Við notkun einhverra þessara lyfja samtímis Fentanyl Actavis er þörf á nánu eftirliti með sjúklingnum. Takmarka skal skammta og meðferðarlengd samhliðanotkunar (sjá kafla 4.4).

MAO-hemlar

Ekki er mælt með notkun Fentanyl Actavis hjá sjúklingum sem þurfa samhliða að fá MAO-hemil. Greint hefur verið frá alvarlegum og ófyrirsjáanlegum milliverkunum við MAO-hemla, meðal annars aukinni ópíatvirkni eða aukinni serótónínvirkni. Því skal ekki nota fentanýl innan 14 daga frá því meðferð með MAO-hemlum er hætt.

Serótónínvirk lyf

Samhliðanotkun fentanýls og serótónínvirkra lyfja, svo sem sértækra serótónínendurupptökuhemla (SSRI), serótónín-noradrenálnendurupptökuhemla (SNRI) eða mónóamínóoxidasahemla (MAO-hemla), getur aukið hættuna á serótónínheilkenni, sem getur hugsanlega verið lífshættulegt. Notist samtímis með varúð. Fylgjast skal vel með sjúklingnum, sérstaklega þegar meðferð er hafin og við skammtaaðlögun (sjá kafla 4.4).

Samhliðanotkun blandaðra ópíóíðörva/-hemla

Samhliðanotkun búprenorfíns, nalbúfíns eða pentazócíns er ekki ráðlögð. Þau hafa mikla sækni í ópíóíðviðtaka með tiltölulega litla eiginlega virkni og hindra því að hluta verkjastillandi áhrif fentanýls og geta framkallað fráhrarfseinkenni hjá sjúklingum sem háðir eru ópíóíðum (sjá kafla 4.4).

Lyfjahvarfamilliverkanir

Cýtókróm P450 3A4 (CYP3A4) hemlar

Fentanýl, virkt efni með hraða úthreinsun, umbrotnar hratt og að verulegu leyti, einkum fyrir tilstilli CYP3A4.

Samhliðanotkun fentanýls um húð og cýtókróm P450 3A4 (CYP3A4) hemla getur hækkað þéttni fentanýls í plasma, sem getur aukið eða lengt bæði læknanði áhrifin og aukaverkanir og getur valdið alvarlegri öndunarbælingu. Gert er ráð fyrir að umfang milliverkana við öfluga CYP3A4 hemla sé meira en við veika eða miðlungsöfluga CYP3A4 hemla. Greint hefur verið frá tilvikum um alvarlega öndunarbælingu eftir samhliðagjöf CYP3A4 hemla og fentanýls um húð, þ.m.t. banvænu tilviki eftir samhliðagjöf miðlungsöflugs CYP3A4 hemils.

Samhliðanotkun CYP3A4 hemla og fentanýls um húð er ekki ráðlögð nema sjúklingurinn sé undir nákvæmu eftirliti (sjá kafla 4.4). Dæmi um virk efni sem geta aukið þéttni fentanýls eru m.a.: amíóðarón, címetidín, klaritrómýcín, diltíazem, erýtrómýcín, flúkónazól, ítrakónazól, ketókónazól, nefazódon, rítónavír, verapamíl og vorikónazól (þessi listi er ekki tæmandi). Eftir samhliðagjöf veikis, miðlungsöflugs eða öflugs CYP3A4 hemils og skammtímagjöf fentanýls í bláæð, minnkaði úthreinsun fentanýls almennt um $\leq 25\%$, en með rítónavíri (öflugum CYP3A4 hemli), minnkaði hins vegar úthreinsun um að meðaltali 67%. Umfang milliverkana CYP3A4 hemla við langtímagjöf fentanýls um húð er ekki þekkt, en getur verið meira en við skammtímagjöf í bláæð.

Cýtókróm P450 3A4 (CYP3A4) virkjar

Samhliðanotkun fentanýls um húð og CYP3A4 virkja getur lækkað þéttni fentanýls í plasma og dregið úr læknanði áhrifum. Ráðlagt er að gæta varúðar við samhliðanotkun CYP3A4 virkja og Fentanyl Actavis. Nauðsynlegt getur verið að auka skammta af Fentanyl Actavis eða skipta yfir á annað virkt verkjalyf. Ástæða er til að minnka skammta af fentanýli og hafa nákvæmt eftirlit þegar stöðvun samhliðameðferðar með CYP3A4 virkja er undirbúin. Áhrif virkjans minnka smám saman og þéttni fentanýls í plasma getur aukist, sem getur aukið eða dregið á langinn bæði læknanði áhrif og aukaverkanir og valdið alvarlegri öndunarbælingu. Halda skal nákvæmu eftirliti áfram þar til jafnvægi hefur náðst í áhrifum lyfsins. Dæmi um virk efni sem geta lækkað þéttni fentanýls í plasma eru m.a.: karbamazepín, fenóbarbital, fenýtóín og rífampicín (þessi listi er ekki tæmandi).

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Ekki liggja fyrir fullnægjandi upplýsingar um notkun fentanýls um húð hjá þunguðum konum. Rannsóknir á dýrum hafa sýnt fram á svolítill skaðleg áhrif á frjósemi (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt, þó fentanýl, gefið sem verkjalyf í bláæð, hafi reynst fara yfir fylgju á meðgöngu. Greint hefur verið frá nýburafrahrarfshéilkenni hjá nýburum eftir langvinna notkun fentanýls um húð hjá móður á meðgöngu. Fentanýl skal ekki nota á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til.

Notkun Fentanyl Actavis í fæðingu er ekki ráðlögð vegna þess að ekki á að nota það gegn bráðum verkjum eða verkjum eftir aðgerð (sjá kafla 4.3). Vegna þess að fentanyl fer yfir fylgju, getur notkun Fentanyl Actavis í fæðingu ennfremur valdið öndunarbælingu hjá nýburanum.

Brjóstgjöf

Fentanyl skilst út í brjóstamjólki og getur haft róandi áhrif/valdið öndunarbælingu hjá brjóstmylkingnum. Því skal hætta brjóstgjöf meðan á meðferð með Fentanyl Actavis stendur og í a.m.k. 72 klst. eftir að plásturinn hefur verið fjarlægður.

Frjósemi

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um áhrif fentanyls á frjósemi. Í sumum rannsóknum á rottum hefur skert frjósemi komið fram og aukin dánartíðni fóstura við skammta sem höfðu eitruverkanir á móður (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Fentanyl Actavis getur dregið úr andlegri og/eða líkamlegri hæfni til að framkvæma verkefni sem geta verið hættuleg svo sem akstur og notkun véla.

4.8 Aukaverkanir

Öryggi notkunar fentanyls um húð var metið hjá 1.565 fullorðnum einstaklingum og 289 börnum sem tóku þátt í 11 klínískum rannsóknum (1 tvíblind með samanburði við lyfleysu; 7 opnar með virkum samanburði; 3 opnar án samanburðar) við notkun gegn langvinnum verkjum af völdum illkynja sjúkdóma eða sjúkdóma sem ekki voru illkynja. Þessir einstaklingar fengu a.m.k. 1 skammt af fentanyli um húð og gáfu upplýsingar um aukaverkanir. Samkvæmt safni öryggisupplýsinga úr þessum klínísku rannsóknum, voru aukaverkanirnar sem oftast var greint frá (þ.e. tíðni $\geq 10\%$): ógleði (35,7%), uppköst (23,2%), hægðatregða (23,1%), svefnhöfgi (15,0%), sundl (13,1%) og höfuðverkur (11,8%).

Aukaverkanir sem greint var frá við notkun fentanyls um húð í þessum klínísku rannsóknum, þ.m.t. áðurnefndar aukaverkanir og aukaverkanir sem greint hefur verið frá eftir að lyfið kom á markað eru skráðar hér á eftir í töflu 5:

Tíðniflokkar sem taldir eru upp eru skilgreindir á eftirfarandi hátt:

mjög algengar: ($\geq 1/10$), algengar: ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar: ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar: ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir: ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Aukaverkanirnar eru flokkaðar eftir líffæraflokkum og innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Líffæraflokkur	Tafla 5: Aukaverkanir hjá fullorðnum og börnum				
	Tíðniflokkur				
	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Ónæmiskerfi		Ofnæmi			Bráða- ofnæmislost, bráðaofnæmis- viðbrögð, bráðaofnæmis- lík viðbrögð
Innkirtlar					Andrógen- skortur
Efnaskipti og næring		Lystarleysi			

Líffæraflokkur	Tafla 5: Aukaverkanir hjá fullorðnum og börnum				
	Tíðniflokkur				
	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Geðræn vandamál		Svefnleysi, þunglyndi, kvíði, ringlun, ofskynjanir	Æsingur, vistarfirring, sælutilfinning,		Óráð Ávanabinding
Taugakerfi	Svefnhöfgi, sundl, höfuðverkur	Skjálfti, náladofi,	Minnkað snertiskyn, krampi (þ.m.t. kippakrampi og alflog), minnisleysi, minnkuð meðvitund, meðvitundarleysi		
Augu			Þokusýn	Ljósops- minnkun	
Eyru og vöfundarhús		Svimi			
Hjarta		Hjartsláttarónot, hraðtaktur	Hægtaktur, blámi		
Æðar		Háþrýstingur	Lágþrýstingur		
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Mæði	Öndunarbæling, öndunarerfiðleikar	Öndunar- stopp, vanöndun	Hæg öndun
Meltingarfæri	Ógleði, uppköst, hægðatregða	Niðurgangur, munnþurrkur, kviðverkur, verkur ofarlega í kvið, meltingartruflanir	Garnastífla, kyngingarörðugleikar	Garnastíflu- vottur	
Húð og undirhúð		Ofsvitnun, kláði, útbrot, roðapöt	Exem, ofnæmishúðbólga, húðvandamál, húðbólga, snertihúðbólga		
Stoðkerfi og bandvefur		Vöðvakrampar	Vöðvakippir		
Nýru og þvagfæri		Þvagteppa			
Æxlunarfæri og brjóst			Risvandamál, kynlífsvandamál		

Líffæraflokkur	Tafla 5: Aukaverkanir hjá fullorðnum og börnum				
	Tíðniflokkur				
	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Þreyta, þjúgur í útlimum, þróttleysi, lasleiki kuldatilfinning	Viðbrögð á íkomustað, influensulík einkenni, tilfinning um breytingu á líkamshita, ofnæmi á íkomustað, fráhrarfseinkenni, hiti*	Húðbólga á íkomustað, exem á íkomustað	Lyfjapol

*Skráður tíðniflokkur (sjaldgæfar) er aðeins byggður á greiningu á tíðni hjá fullorðnum og börnum í klínískum rannsóknum sem ekki voru með verki af völdum krabbameins.

Börn og unglingar

Öryggi fentanýls um húð var metið hjá 289 börnum (<18 ára) sem tóku þátt í 3 klínískum rannsóknum á meðferð langvinnra eða samfelldra verkja af völdum illkynja eða ekki illkynja meina. Þessi börn fengu a.m.k. einn skammt af fentanýli um húð og gáfu upplýsingar um aukaverkanir (sjá kafla 5.1).

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

Samkvæmt safni öryggisupplýsinga úr klínísku rannsóknunum 3, voru aukaverkanirnar sem oftast var greint frá (þ.e. tíðni $\geq 10\%$): 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 Fentanyl Actavis 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).

Fráhrarfseinkenni ópíóíða (svo sem ógleði, uppköst, niðurgangur, kvíði og skjálfti) eru hugsanleg hjá sumum sjúklingum eftir að skipt er af fyrra ópíóíð verkjalyfi yfir á Fentanyl Actavis eða ef meðferð er hætt skyndilega (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Örsjaldan hefur verið greint frá nýburum sem fá nýburafráhrarfseinkenni þegar mæður notuðu fentanýl um húð í langan tíma á meðgöngu (sjá kafla 4.6).

Greint hefur verið frá tilvikum um serótónínheilkenni þegar fentanýl var gefið samhliða mjög 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 til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmun

Einkenni og teikn

Einkenni fentanýlofskömmunar eru framhald af lyfjafræðilegum áhrifum þess, þau alvarlegustu eru öndunarbæling. Innlyksuheilabólga af völdum eitrunar hefur einnig komið fram við ofskömmun fentanýls.

Meðferð

Til að vinna gegn öndunarbælingu, tafarlaugar gagnaðgerðir, að fjarlægja Fentanyl Actavis plásturinn og örva sjúklinginn líkamlega eða með því að tala við hann. Þessum aðgerðum má fylgja eftir með gjöf sértæks ópíóíð mótlyfs s.s. naloxóns. Öndunarbæling vegna ofskömmunar getur varað lengur en verkun ópíóíð mótlyfsins. Bilið á milli skammta af mótlyfi í bláæð skal velja vandlega vegna möguleika á endurvirkjun verkjalyfsins eftir að plásturinn er fjarlægður; endurtekin gjöf samfellds innrennslis af naloxoni getur verið nauðsynleg. 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 með kok- eða barkarennu og gefa skal súrefni og aðstoða við eða stýra öndun eftir þörfum. Viðhalda skal fullnægjandi líkamshita og vökvainntöku.

Ef alvarlegur eða viðvarandi lágþrýstingur kemur fram skal íhuga blóðþurrð og ástandið meðhöndlað með viðeigandi vökvagjöf í bláæð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

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

Verkunarháttur

Fentanýl er ópíóíð-verkjalyf sem verkar aðallega á μ -ópíóíðviðtaka. Helstu lyfhrifin eru verkjastilling og slæving.

Börn og unglingar

Öryggi fentanýl forðaplásturs var metið í 3 opnum rannsóknum hjá 289 börnum og unglungum með langvinna verki, á aldrinum 2 ára til 17 ára. 80 börn voru á aldrinum 2 til 6 ára. Af börnunum 289 sem skráð voru til þátttöku í rannsóknunum 3, hófu 110 þeirra meðferð með fentanýli um húð í skammtinum 12 míkrog/klst. Af þessum 110 börnum höfðu 23 (20,9%) áður verið að fá jafngildi <30 mg af morfíni til inntöku á dag, 66 (60,0%) höfðu verið að fá jafngildi 30 til 44 mg af morfíni til inntöku á dag og 12 (10,9%) höfðu verið að fá jafngildi a.m.k. 45 mg af morfíni til inntöku á dag (ekki lágu fyrir upplýsingar um 9 (8,2%) börn). Upphafsskammtar 25 míkrog/klst. eða stærri voru notaðir hjá þeim 179 börnum sem eftir voru, 174 (97,2%) þeirra höfðu fengið skammta af ópíóíðum sem jafngiltu a.m.k. 45 mg af morfíni til inntöku á dag. Meðal þeirra 5 barna sem eftir voru með upphafsskammt sem var a.m.k. 25 míkrog/klst. og höfðu áður fengið ópíóíðskammta sem voru jafngildi <45 mg af morfíni til inntöku á dag, hafði 1 (0,6%) áður fengið jafngildi <30 mg af morfíni til inntöku á dag og 4 (2,2%) verið að fá jafngildi 30 til 44 mg af morfíni til inntöku á dag (sjá kafla 4.8).

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Fentanýl forðaplástur gefur samfellt frásog fentanýls á 72 klst. notkunartímabilinu. Eftir að fentanýl forðaplásturinn er settur á, frásogar húðin undir plástrinum fentanýlið og fentanýlforði safnast fyrir í efri húðlöggunum. Fentanýl verður síðan aðgengilegt fyrir blóðrásina. Matrixufjölliðan og dreifing fentanýls í gegnum lög húðarinnar tryggja tiltölulega stöðugan losunarhraða. Þéttnistigullinn á milli

-
plástursins og lægri þéttinnar í húðinni knýr losun lyfsins. Aðgengi fentanýls eftir að forðaplásturinn er settur á er að meðaltali 92%.

Eftir að notkun fentanýls um húð er hafin í fyrsta skipti hækkar þéttni fentanýls í sermi smám saman, nær almennt jafnvægi eftir 12 til 24 klst. og helst nokkurn veginn stöðug það sem eftir er af 72 klst. tímabilinu sem plásturinn er hafður á. Jafnvægi hefur komist á í sermi við lok notkunar annars 72 klst. plástursins og helst það stöðugt við áframhaldandi notkun plástra af sömu stærð. Vegna uppsöfnunar eru gildi AUC og C_{max} yfir skammtabil við stöðuga þéttni u.þ.b. 40% hærri en eftir notkun í eitt skipti. Sjúklingar ná og viðhalda stöðugri þéttni í sermi sem ákvarðast af einstaklingsbundnum breytileika í gegndræpi húðar og úthreinsun fentanýls úr líkamanum. Mikill einstaklingsbundinn breytileiki hefur komið fram á þéttni í plasma.

Lyfjahvarfalíkan hefur bent til að þéttni fentanýls í sermi geti aukist um 14% (á bilinu 0-26%) ef nýr plástur er settur á eftir 24 klst. í stað hinna ráðlögðu 72 klst.

Hækkun á hitastigi húðar getur aukið frásog fentanýls um húð (sjá kafla 4.4). Aukið hitastig húðar vegna notkunar hitapúða á lágri stillingu ofan á fentanýl forðaplásturinn á fyrstu 10 klst. notkunar í eitt skipti 2,2 faldaði AUC að meðaltali og jók meðalþéttni við lok notkunar hitagjafans um 61%,

Dreifing

Fentanýl dreifist hratt til ýmissa vefja og líffæra, eins og stórt dreifingarrúmmál bendir til (3 til 10 l/kg eftir gjöf í bláæð hjá sjúklingum). Fentanýl safnast upp í beinagrindarvöðvum og fitu og losnar hægt út í blóðið.

Í rannsókn hjá krabbameinssjúklingum sem fengu meðferð með fentanýli um húð, var próteinbinding í plasma að meðaltali 95% (á bilinu 77-100%). Fentanýl fer auðveldlega yfir blóð-heila-þröskuldinn. Það fer einnig yfir fylgju og er skilið út í brjóstamjólk.

Umbrot

Fentanýl er virkt efni með mikla úthreinsun og er umbrotið hratt og verulega aðallega fyrir tilstilli CYP3A4 í lifur. Aðalumbrotsefnið, norfentanýl og önnur umbrotsefni eru óvirk. Fentanýl sem gefið er um húð virðist ekki umbrotna í húð. Þetta var staðfest í rannsókn með prófun á hrynisfrumum manna og í klínískum rannsóknum þar sem hægt var að gera grein fyrir 92% af skammtinum sem barst úr plástrinum sem óbreyttu fentanýli sem kom fram í blóðrás.

Brotthvarf

Eftir notkun plásturs í 72 klst. var meðalhelmingunartími fentanýls á bilinu frá 20 til 27 klst. Vegna áframhaldandi frásogs fentanýls úr húðforðanum eftir að plásturinn hefur verið fjarlægður, er helmingunartími fentanýls við gjöf um húð u.þ.b. 2- til 3-falt lengri en eftir gjöf í bláæð.

Eftir gjöf fentanýls í bláæð var heildarúthreinsun í rannsóknum almennt á milli 34 og 66 l/klst að meðaltali.

Við gjöf fentanýls í bláæð í 72 klst. eru u.þ.b. 75% af skammtinum skilin út í þvagi og u.þ.b. 9% af skammtinum í hægðum. Útskilnaður er aðallega í formi umbrotsefna, með innan við 10% af skammtinum skilin út sem óbreytt virkt efni.

Línulegt/ólínulegt samband

Sermisþéttni fentanýls sem kemur fram er í réttu hlutfalli við stærð fentanýl forðaplástursins. Lyfjahvörf fentanýls um húð breytast ekki við endurtekna notkun.

Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Einstaklingsbundinn breytileiki er mjög mikill hvað varðar lyfjahvörf fentanýls, tengsl á milli þéttni fentanýls, lækandi áhrifa og aukaverkana og óþióíðþol. Minnsta virka þéttni fentanýls ræðst af því hversu öflugur verkurinn er og fyrri óþióíðmeðferð. Bæði minnsta virka þéttni og þéttni sem veldur eiturverkunum hækka við þolmyndun. Því er ekki hægt að sýna fram á kjörmeðferðarþéttnisvið fyrir fentanýl. Aðlögun einstaklingsbundinna skammta af fentanýli verður að byggja á svörun sjúklings og

stigi þolmyndunar. Hafa þarf í huga 12 til 24 klst. biðtíma eftir að fyrsti plásturinn er settur á og eftir skammtastækkun.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Niðurstöður úr rannsóknum þar sem fentanýl er gefið í bláæð sýna að hjá öldruðum sjúklingum getur úthreinsun verið minni, helmingunartími lengri og þeir geta verið næmari fyrir lyfinu en yngri sjúklingar. Í rannsókn með fentanýli um húð voru lyfjahvörf fentanýls hjá heilbrigðum öldruðum einstaklingum ekki marktækt frábrugðin því sem kom fram hjá heilbrigðum ungum einstaklingum, þó hámarksþéttni í sermi hefði tilhneigingu til að vera lægri og meðalhelmingunartímar lengdust í u.þ.b. 34 klst. Hafa skal nákvæmt eftirlit með einkennum eiturverkana fentanýls hjá öldruðum sjúklingum og minnka skammta ef þörf krefur (sjá kafla 4.4).

Skert nýrnastarfsemi

Gert er ráð fyrir að áhrif skertrar nýrnastarfsemi á lyfjahvörf fentanýls séu takmörkuð því útskilnaður óbreytt fentanýls með þvagi er innan við 10% og engin þekkt umbrotsefni eru skilin út um nýru. Áhrif skertrar nýrnastarfsemi á lyfjahvörf fentanýls hafa hins vegar ekki verið metin og því er ráðlagt að gæta varúðar (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Skert lifrarstarfsemi

Hafa skal nákvæmt eftirlit með eiturverkunum fentanýls hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi og minnka skammta af fentanýli um húð ef þörf krefur (sjá kafla 4.4). Upplýsingar frá sjúklingum með skorpulifur og hermigögn (simulation data) frá einstaklingum með mismunandi stig skerðingar á lifrarstarfsemi sem fengu meðferð með fentanýli um húð, benda til að þéttni fentanýls geti aukist og úthreinsun fentanýls geti skerst samanborið við einstaklinga með eðlilega lifrarstarfsemi. Hermingarnar benda til að AUC við stöðuga þéttni hjá sjúklingum með lifrarsjúkdóm á Child-Pugh stigi B (stig á Child-Pugh kvarða=8) yrði u.þ.b. 1,36 sinnum stærra en hjá sjúklingum með eðlilega lifrarstarfsemi (Stig A; stig á Child-Pugh kvarða=5,5). Fyrir sjúklinga með lifrarsjúkdóm á Child Pugh stigi C (stig á Child-Pugh kvarða=12,5) benda niðurstöðurnar til að þéttni fentanýls hækki við hverja ásetningu, sem veldur því að AUC við stöðuga þéttni verður u.þ.b. 3,72 sinnum stærra hjá þessum sjúklingum.

Börn og unglingar

Þéttni fentanýls var mæld hjá meira en 250 börnum á aldrinum 2 til 17 ára sem fengu fentanýlplástra á skammtabilinu 12,5 til 300 míkrog/klst. Eftir aðlögun miðað við líkamsþyngd virðist úthreinsun (l/klst./kg) vera u.þ.b. 80% meiri hjá börnum 2 til 5 ára og 25% meiri hjá 6 til 10 ára börnum samanborið við 11 til 16 ára börn, sem búist er við að hafi sambærilega úthreinsun og fullorðnir. Tekið hefur verið tillit til þessara niðurstaðna við ákvörðun skammtaráðlegginga hjá börnum (sjá kafla 4.2 og 4.4).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, byggt á hefðbundnum rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta.

Hefðbundnar rannsóknir á eiturverkunum á æxlun og þroska hafa verið gerðar með notkun fentanýl stungulyfs. Í rannsókn hjá rottum hafði fentanýl ekki áhrif á frjósemi karldýra. Sumar rannsóknir með kvenrottum sýndu skerta frjósemi og aukna dánartíðni fóstura.

Áhrif á fóstur voru vegna eiturverkana á móður og ekki bein áhrif efnisins á vaxandi fóstur. Engar vísbendingar voru um vansköpunarvaldandi áhrif í rannsóknum hjá tveimur dýrategundum (rottum og kaninum). Í rannsókn á þroska fyrir og eftir fæðingu var lifunartíðni afkvæma marktækt lægri við skammta sem drógu svoltið úr þyngd mæðranna. Þessi áhrif gátu verið hvort sem er vegna breyttrar umönnunar móður eða bein áhrif fentanýls á afkvæmin. Áhrif á líkamsþroska og hegðun afkvæma komu ekki fram.

Niðurstöður prófana á stökkbreytandi eiginleikum í bakteríum og nagdýrum voru neikvæðar. Fentanýl virkjaði stökkbreytandi áhrif í spendýrafrumum in vitro, samanborið við önnur ópíóíð verkjalyf. Hætta á stökkbreytandi áhrifum við notkun ráðlagðra skammta virðist ekki líkleg þar sem áhrifin komu aðeins fram við háa þéttni.

Engar niðurstöður komu fram í rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum (daglegar inndælingar fentanýlhýdróklóríðs undir húð í tvö ár hjá Sprague Dawley rottum) sem bentu til krabbameinsvaldandi eiginleika.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Límlag

Pólýakrílat límlag

Filma á bakhlið

Pólýprópýlen filma

Blátt prentblek

Hlíðarfilma

Pólýetýlenterepalat filma (sílikonhúðuð)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30 °C.

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, pólýetýlenfilma með lága eðlisþéttni, álfilma, Surlýn.

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 16 forðaplástra.

Pakkning sem inniheldur 20 forðaplástra.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Mikið magn fentanýls er eftir í forðaplástrunum, jafnvel eftir notkun. Notaða plástra skal brjóta saman þannig að límhlíðar plástursins límist saman og þeim skal farga á öruggan hátt þannig að börn nái ekki til. Skila skal ónotuðum plástrum í (sjúkrahús) apótek.

-

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Fentanyl Actavis 25 míkrog/klst.:	IS/1/08/042/01
Fentanyl Actavis 50 míkrog/klst.:	IS/1/08/042/02
Fentanyl Actavis 75 míkrog/klst.:	IS/1/08/042/03
Fentanyl Actavis 100 míkrog/klst.:	IS/1/08/042/04

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 16. júlí 2008.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 17. október 2011.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

24. maí 2024.