

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Fentanyl Sandoz 100 mikrog resoribletit
Fentanyl Sandoz 200 mikrog resoribletit
Fentanyl Sandoz 300 mikrog resoribletit
Fentanyl Sandoz 400 mikrog resoribletit
Fentanyl Sandoz 600 mikrog resoribletit
Fentanyl Sandoz 800 mikrog resoribletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi resoribletti sisältää:

100 mikrogrammaa fentanyyliä (sitraattina)
200 mikrogrammaa fentanyyliä (sitraattina)
300 mikrogrammaa fentanyyliä (sitraattina)
400 mikrogrammaa fentanyyliä (sitraattina)
600 mikrogrammaa fentanyyliä (sitraattina)
800 mikrogrammaa fentanyyliä (sitraattina)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Resoribletti

100 mikrogramman resoribletti on valkoinen, pyöreä, 6 mm tabletti
200 mikrogramman resoribletti on valkoinen, soikea, 7 mm x 4,5 mm tabletti
300 mikrogramman resoribletti on valkoinen, kolmikulmainen, 6,2 mm x 6,2 mm tabletti
400 mikrogramman resoribletti on valkoinen, timantin muotoinen, 8,5 mm x 6,5 mm tabletti
600 mikrogramman resoribletti on valkoinen, D-kirjaimen muotoinen, 8,5 mm x 6 mm tabletti
800 mikrogramman resoribletti on valkoinen, kapselin muotoinen, 10 mm x 6 mm tabletti

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Krooniseen syöpäkipuun opioidilääkitystä saavien aikuisten potilaiden läpilyöntikivun hoitoon. Läpilyöntikipu on muutoin hoitotasapainossa olevan kroonisen taustakivun ohimenevä pahenemisjakso.

4.2 Annostus ja antotapa

Fentanyl Sandozia tulee antaa ainostaan niille potilaille, joiden katsotaan sietävän jatkuviin syöpäkipuihin annettavan opioidilääkityksen. Potilaiden katsotaan sietävän opioidilääkityksen, jos he käyttävät suun kautta vähintään 60 mg morfiinia vuorokaudessa, vähintään 25 mikrogrammaa ihon läpi annettavaa fentanyyliä tunnin kohden, vähintään 30 mg oksikodonia vuorokaudessa, vähintään 8 mg suun kautta otettavaa hydromorfiinia vuorokaudessa, tai ekvivalenssittaisen annoksen muuta opioidia viikon ajan tai pidempään.

Antotapa

Fentanyl Sandoz-resoribletit asetetaan suoraan kielen alle, kielen alla olevaan syvimpään kohtaan. Fentanyl Sandoz-resoribletteja ei saa niellä, vaan niiden on annettava hajota kielen alla täysin pureskelematta tai imeskelemättä. Potilaita on neuvottava olemaan syömättä tai juomatta, kunnes resoribletti on täysin sulanut.

Suun kuivuudesta kärsivät potilaat voivat kostuttaa suun limakalvoja vedellä ennen Fentanyl Sandozin ottamista.

Annostus

Annostitraus

Annostitrauksen tarkoituksena on määrittää optimaalinen ylläpitoannos läpilyöntikipukohtausten jatkuvaan hoitoon. Optimaalisen annoksen tulisi tuottaa riittävä kivunlievitys haittavaikutusten pysyessä hyväksyttävällä tasolla.

Optimaalinen Fentanyl Sandoz-annos määritellään titraamalla annosta yksilöllisesti suuremmaksi. Annostitrausvaihetta varten on saatavissa useita eri annoksia. Fentanyl Sandozin aloitusannos on 100 mikrogrammaa, jota titrataan tarpeen mukaan suuremmaksi valmisteen saatavilla olevien vahvuuksien avulla. Potilaan tilaa on tarkkailtava huolellisesti, kunnes optimaalinen annos on saavutettu.

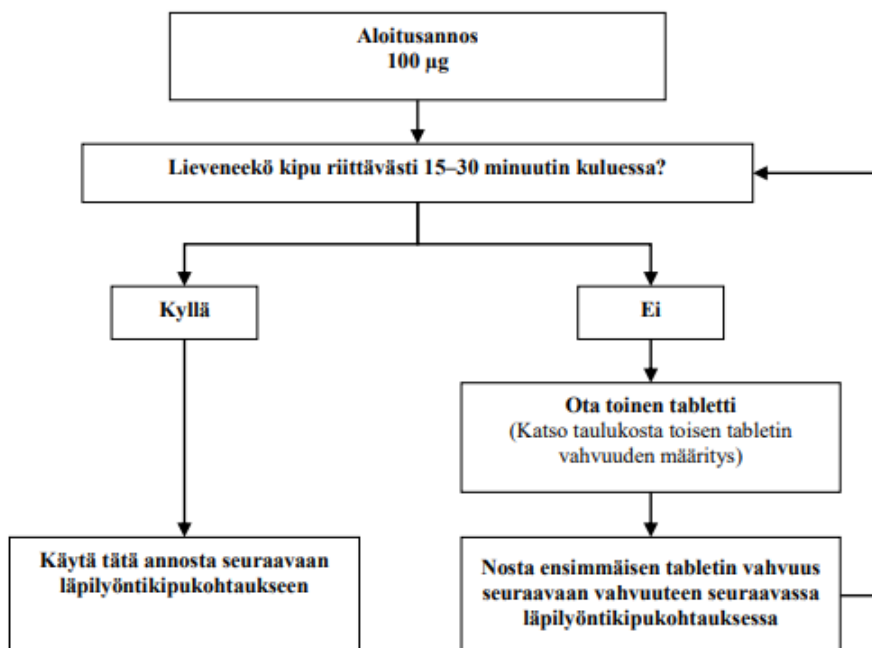
Siirtymistä toisesta fentanyyliä sisältävästä valmisteesta Fentanyl Sandoziin ei saa toteuttaa suhteessa 1:1, koska niiden imeytymisominaisuudet ovat erilaiset. Jos aiemmin toista fentanyylivalmistetta käyttäneen potilaan hoidoksi vaihdetaan Fentanyl Sandoz, annos on titrattava uudelleen.

Annoksen titraamiseen suositellaan seuraavaa hoito-ohjelmaa, mutta lääkärin on huomioitava aina kunkin potilaan kliinisen tilan edellyttämät tarpeet, ikä ja muut samanaikaiset sairaudet.

Kaikki potilaat aloittavat lääkityksen yhdellä 100 mikrogramman resoribletilla. Jos riittävää kivunlievitystä ei saada 15–30 minuutin kuluessa yhden resoribletin ottamisesta, potilas voi ottaa (toisen) 100 mikrogramman lisäresoribletin. Jos kipu ei lieviy riittävästi 15–30 minuutin kuluessa ensimmäisestä annoksesta, on harkittava annoksen suurentamista seuraavaan resoriblettivahvuuteen seuraavan läpilyöntikipujakson yhteydessä. (Katso jäljempänä olevaa kuvaa.)

Annosten suurentamista on jatkettava vähitellen, kunnes riittävä kivunlievitys siedettävillä haittavaikutuksilla saavutetaan. (Toisen) lisäresoribletin annosvahvuutta on lisättävä 100 mikrogrammasta 200 mikrogrammaan, jos annos on 400 mikrogrammaa tai suurempi. Tämä on havainnollistettu seuraavassa taulukossa. Tämän titrausvaiheen aikana kuhunkin läpilyöntikipujaksoon saa antaa enintään kaksi (2) annosta.

FENTANYL SANDOZIN TITRAUS



Ensimmäisen resoribletin vahvuus (mikrogrammaa) läpilyöntikipujaksoa kohden	15–30 minuutin kuluttua ensimmäisestä resoribletistä annosisäyksenä tarvittaessa annettavan (toisen) resoribletin vahvuus (mikrogrammaa).
100	100
200	100
300	100
400	200
600	200
800	-

Jos suuremmalla annoksella saadaan riittävä kivunlievitys, mutta haittavaikutusten katsotaan olevan haittaavia, voidaan käyttää näiden annosten välillä olevaa annosta (käyttämällä tarvittaessa 100 mikrogramman resoriblettejä).

Titrausvaiheen aikana potilaita voidaan neuvoa käyttämään yhteen kerta-annokseen useampaa 100 mikrogramman ja/tai 200 mikrogramman tablettia. Yhdellä kertaa saa käyttää korkeintaan neljä (4) tablettia.

Kliinisissä tutkimuksissa potilailla ei ole tutkittu yli 800 mikrogramman annosten tehokkuutta ja turvallisuutta.

Jotta opioideihin liittyvien haittavaikutusten riski voidaan minimoida ja sopiva annostus voidaan määritellä, on tärkeää, että terveydenhoitoalan ammattilainen seuraa potilaan tilaa tarkoin koko titrausjakson ajan. Titrausvaiheen aikana potilaiden pitää odottaa vähintään 2 tuntia ennen uuden läpilyöntikipujakson hoitamista Fentanyl Sandozilla.

Ylläpitohoito

Kun sopiva annostus (joka voi olla enemmän kuin yksi resoribletti) on määritelty, potilaan on jatkettava tämän annoksen käyttämistä ja rajoitettava lääkkeen käyttö enintään neljään Fentanyl Sandoz-annokseen päivässä.

Ylläpitojakson aikana potilaiden pitää odottaa vähintään 2 tuntia ennen uuden läpilyöntikipujakson hoitamista Fentanyl Sandozilla.

Annoksen sovittaminen uudelleen

Jos vaste (kivunlievitys tai haittavaikutukset) titrattuun Fentanyl Sandoz-annokseen muuttuu huomattavasti, annosta voi olla syytä muuttaa, jotta annoksen säilyminen optimaalisena voidaan varmistaa.

Jos potilaalla esiintyy enemmän kuin neljä läpilyöntikipujaksoa päivässä pidempään kuin neljänä perättäisenä päivänä, jatkuvaan kipuun käytettävän pitkävaikutteisen opioidin annostusta on arvioitava uudelleen. Jos pitkävaikutteinen opioidi vaihdetaan toiseen tai pitkävaikutteisen opioidin annosta muutetaan, Fentanyl Sandozin annos on arvioitava ja titrattava tarpeen mukaan uudelleen, jotta annoksen säilyminen optimaalisena voidaan varmistaa.

On erittäin tärkeää, että terveydenhoidon ammattilainen seuraa aina annoksen titraamista uudelleen.

Jos kipua ei saada riittävän hyvin hallintaan, hyperalgesian, sietokyvyn kasvun ja taustalla olevan sairauden etenemisen mahdollisuudet tulee ottaa huomioon (ks. kohta 4.4).

Hoidon kesto ja tavoitteet

Ennen Fentanyl Sandoz -valmisteen käytön aloittamista on sovittava kivun hallintaa koskevien ohjeiden mukaisesti yhdessä potilaan kanssa hoitostrategiasta, joka käsittää hoidon keston ja hoitotavoitteet sekä hoidon lopettamista koskevan suunnitelman. Hoidon aikana lääkärin ja potilaan on pidettävä tiiviisti yhteyttä voidakseen arvioida hoidon jatkamistarvetta, harkita hoidon keskeyttämistä ja muuttaa tarvittaessa annostusta. Jos kipu ei lieviy riittävästi, on otettava huomioon hyperalgesian,

toleranssin ja perussairauden etenemisen mahdollisuus (ks. kohta 4.4). Fentanyl Sandoz -valmistetta ei pidä käyttää pidempään kuin on tarpeen.

Lääkityksen lopettaminen

Fentanyl Sandoz-hoito on lopetettava heti, kun potilaalla ei esiinny enää läpilyöntikipujaksoja. Jatkuvan taustakivun hoitoa on jatkettava määräyksen mukaisesti.

Jos koko opioidihoidon lopettaminen on tarpeen, lääkärin on seurattava potilasta tarkasti äkillisten vieroitusoireiden riskin hallitsemiseksi.

Käyttö lasten ja nuorten hoitoon

Fentanyl Sandoz-hoitoa ei saa antaa alle 18-vuotiaille potilaille, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta puuttuvat.

Käyttö iäkkäiden hoitoon

Annostitus on tehtävä erittäin varovaisesti, ja potilaan tilaa on seurattava tarkoin fentanyylin toksisuuden merkkien varalta (ks. kohta 4.4).

Käyttö munuaisten ja maksan vajaatoimintaa sairastavien hoitoon

Potilaita, joilla on munuaisten tai maksan toimintahäiriö, on seurattava tarkoin Fentanyl Sandozin titrausvaiheen aikana fentanyylin toksisuuteen viittaavien merkkien varalta (ks. kohta 4.4).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Potilaat, jotka eivät käytä opioideja ylläpitohoitona, sillä hengityslaman vaara suurenee.

Vaikea hengityslama tai vaikeat ahtauttavat keuhkosairaudet.

Potilaat, joita hoidetaan natriumoksibaattia sisältävällä lääkevalmisteella.

Akuutin kivun, muun kuin läpilyöntikivun, hoito.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Vahingossa tapahtuvaan altistumiseen, virheelliseen käyttöön ja väärinkäyttöön liittyvien, myös kuolemaan johtavien, riskien vuoksi potilaita ja heidän hoitajiaan on kehotettava säilyttämään Fentanyl Sandoz -valmiste turvallisessa paikassa, johon muilla, erityisesti lapsilla, ei ole pääsyä.

Koska opioidihoidon, kuten Fentanyl Sandoz-hoidon, yhteydessä voi esiintyä mahdollisesti vakavia haittavaikutuksia, potilaille ja heidän hoitajilleen on korostettava, että Fentanyl Sandozin käyttäminen oikein on tärkeää, ja kerrottava, mihin toimenpiteisiin on ryhdyttävä yliannostuksen yhteydessä.

Ennen kuin Fentanyl Sandoz-hoito aloitetaan, on tärkeää, että potilaan jatkuvan kivun hallintaan saamiseksi käytettävä pitkävaikutteinen opioidilääkitys on saatu vakiinnutetuksi.

Kaikkien opioidien tavoin myös fentanyyliresoriblettien käyttöön liittyy kliinisesti merkitsevän hengityslaman riski. Fentanyl Sandoz-hoidon annostitruuksen aikana on oltava erityisen varovainen, jos potilaalla on krooninen ahtauttava keuhkosairaus tai muu sairaus, joka altistaa hänet hengityslamalle (esim. myasthenia gravis), koska se lisää hengityslaman vaaraa entisestään ja voi johtaa hengitysvajeeseen.

Fentanyyliresoribletteja tulee antaa vain erittäin varoen, jos potilas on erityisen altis hyperkapnian kallonsisäisille vaikutuksille, jos potilaalla on esimerkiksi viitteitä kallonsisäisen paineen noususta, tajunnantason alenemisesta, koomasta tai aivokasvaimesta. Jos potilaalla on pään vamma, opioidien

käyttö voi peittää potilaan kliinisen tilan kehittymisen. Opioideja tulee käyttää tällöin vain, jos on ehdottoman välttämätöntä.

Hyperalgesia

Kuten muitakin opioideja käytettäessä, jos fentanyyliannoksen suurentaminen ei johda riittävään kivun hallintaan, on huomioitava opioidien aiheuttaman hyperalgesian mahdollisuus.

Fentanyyliannoksen pienentäminen, fentanyylihoidon lopettaminen tai taustakipuun annettavan hoidon muuttaminen saattavat olla tarpeen.

Opioidien toleranssi ja väärinkäyttö (väärinkäyttö ja riippuvuus)

Kun opioideja, kuten fentanyyliä, annetaan toistuvasti, potilaalle saattaa kehittyä toleranssi ja fyysinen ja/tai psyykkinen riippuvuus.

Fentanyl Sandoz-valmisteen toistuva käyttö voi johtaa opioidien väärinkäyttöön (OUD, Opioid Use Disorder). Opioidihoidon annoksen suurentaminen ja keston pidentäminen voivat lisätä riskiä opioidien väärinkäyttöön. Fentanyl Sandoz-valmisteen väärinkäyttö tai tahallinen virheellinen käyttö saattaa johtaa yliannostukseen ja/tai kuolemaan. Opioidien väärinkäytön kehittymisen riski on lisääntynyt potilailla, joilla on itsellä tai joiden lähisuvussa (vanhemmilla tai sisaruksilla) on ollut päihdehäiriötä (mukaan lukien alkoholin väärinkäyttö), tupakoivilla henkilöillä tai potilailla, joilla on anamneesissaan muita mielenterveyden häiriötä (esim. vakava masennus, ahdistuneisuus tai persoonallisuushäiriöt).

Ennen Fentanyl Sandoz -valmisteen käytön aloittamista ja hoidon aikana potilaan kanssa on sovittava hoitotavoitteista ja hoidon lopettamista koskevasta suunnitelmasta (ks. kohta 4.2). Potilaalle on ennen hoitoa ja sen aikana kerrottava myös opioidien käyttöhäiriön riskeistä ja merkeistä. Potilaita on kehoitettava ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos näitä merkkejä ilmenee.

Potilaita on tarkkailtava huumehakuksen käytöksen merkkien (esim. liian aikaiset reseptin uusimispyynnöt) havaitsemiseksi. Tähän kuuluu samanaikaisesti käytössä olevien opioidien ja psykoaktiivisten aineiden (kuten esimerkiksi bentsodiatsepiinien) käytön tarkkailu. Niiden potilaiden kohdalla, joilla on opioidien väärinkäytön oireita, on harkittava päihderiippuvuuksiin erikoistuneen lääkärin konsultaatiota.

Sydänsairaus

Fentanyyli voi aiheuttaa bradykardiaa. Fentanyylin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on entuudestaan tai on aikaisemmin ollut hitaita rytmihäiriöitä.

Laskimoon annettavasta fentanyylistä saadut tiedot viittaavat siihen, että iäkkäillä potilailla puhdistuma voi olla heikentynyt, puoliintumisaika voi olla pidentynyt ja he voivat olla herkempiä vaikuttavalle aineelle kuin nuoremmat potilaat. Iäkkäiden, kakektisten tai heikkokuntoisten potilaiden tilaa on tarkkailtava huolellisesti fentanyylin toksisuuteen liittyvien merkkien ilmaantumisen varalta ja annosta on tarvittaessa pienennettävä.

Fentanyyliresoribletteja on annettava erityisesti titrausvaiheessa varoen potilaille, joilla on maksan tai munuaisten toimintahäiriö. Jos maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavalle annetaan fentanyyliresoribletteja, fentanyylin biologinen hyötyosuus voi suurentua ja systeeminen puhdistuma voi heikentyä, mikä voi johtaa lääkeaineen kertymiseen elimistöön, ja voimistaa ja pidentää opioidien vaikutuksia.

Hypovoleemisten ja hypotensiivisten potilaiden hoidossa on oltava varovainen.

Fentanyyliresoribletteja ei ole tutkittu potilailla, joilla on suun haavaumia tai mukosiitti. Tällä potilasryhmällä saattaa olla lääkeaineen systeemisen altistuksen lisääntymisen vaara, ja annostitrauksen aikana on oltava siksi erityisen varovainen.

Fentanyyliresoribletti-hoidon keskeyttämisellä ei ole todennäköisesti havaittavia vaikutuksia, mutta mahdollisia vieroitusoireita ovat ahdistuneisuus, vapina, hikoilu, kalpeus, pahoinvointi ja oksentelu.

Unenaikaiset hengitysvaikeudet

Opioidit voivat aiheuttaa unenaikaisia hengitysvaikeuksia, mukaan lukien sentraalista uniapneaa ja uneen liittyvää hypoksemiaa. Opioidien käyttö lisää sentraalisen uniapnean riskiä annosriippuvaisesti. Opioidien kokonaisannoksen pienentäminen on harkittava potilailla, joilla on sentraalinen uniapnea.

Serotoniinioireyhtymä

Varovaisuutta on noudatettava, kun fentanyyliresoribletteja annetaan yhdessä serotoninergeisiin välittäjäainejärjestelmiin vaikuttavien lääkkeiden kanssa.

Mahdollisesti henkeä uhkaava serotoniinioireyhtymä saattaa kehittyä ja ilmetä käytettäessä samanaikaisesti serotoninergeisiä lääkkeitä, kuten selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä (SSRI lääkkeitä) ja serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjiä (SNRI lääkkeitä), ja käytettäessä lääkkeitä, jotka heikentävät serotoniinin metaboliaa (mukaan lukien monoamiinioksidaasin estäjät [MAO-estäjät]). Tämä saattaa tapahtua suositeltua annosta käytettäessä.

Serotoniinioireyhtymän oireita saattavat olla psyykkisen tilan muutokset (esim. agitaatio, aistiharhat, kooma), autonomisen hermoston epävakaus (esim. takykardia, verenpainemuutokset, hypertermia), hermo- lihastoiminnan poikkeavuudet (esim. heijasteiden vilkastuminen, koordinaatiokyvyn heikkeneminen, jäykkyys) ja/tai ruoansulatuskanavan oireet (esim. pahoinvointi, oksentelu, ripuli).

Jos serotoniinioireyhtymää epäillään, Fentanyl Sandoz-hoito pitää lopettaa.

Bentsodiatsepiinien tai vastaavien lääkkeiden samanaikaisen annon riskit

Opioidien, mukaan lukien Fentanyl Sandoz-valmisteen, samanaikainen käyttö bentsodiatsepiinien tai vastaavien lääkkeiden kanssa voi aiheuttaa syvän sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman. Näiden riskien vuoksi opioideja ja bentsodiatsepiineja saa määrätä samanaikaisesti vain potilaille, joille vaihtoehtoiset hoitovaihtoehdot ovat riittämättömiä. Jos Fentanyl Sandoz-valmistetta päätetään määrätä samanaikaisesti bentsodiatsepiinien tai vastaavien lääkkeiden kanssa, on valittava pienimmät vaikuttavat annokset ja samanaikaisen käytön lyhyimmät mahdolliset kestoajat. Potilaita on tarkkailtava huolellisesti hengityslaman ja sedaation oireiden ja merkkien varalta. On siis erittäin suositeltavaa informoida potilaita ja heidän hoitajiaan näiden oireiden mahdollisuudesta (ks. kohta 4.5).

Fentanyl Sandoz sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Natriumoksibaattia ja fentanyyliä sisältävien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Natriumoksibaattihoidon lopettaminen on lopetettava ennen Fentanyl Sandoz-hoidon aloittamista.

Fentanyyli metaboloituu CYP3A4-entsyymillä välityksellä. CYP3A4-entsyymien toimintaa estävät lääkkeet, kuten makrolidiantibiotit (esim. erytromysiini), atsolirakenteiset sienilääkkeet (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli) tai tietyt proteaasin estäjät (esim. ritonaviiri) voivat suurentaa fentanyylin biologista hyötyosuutta vähentämällä sen systeemistä puhdistumista, ja siten voimistaa tai pidentää opioidivaikutuksia. Greippimehun tiedetään myös estävän CYP3A4-entsyymiä. Samanaikainen anto CYP3A4:ää indusoivien lääkeaineiden kanssa kuten sienilääkkeet (esim. rifampisiini, rifabutiini), antikonvulsantit (esim. karbamatsipiini, fenytoini ja fenobarbitaali), rohdosvalmisteet (esim. mäkikuisma, *Hypericum perforatum*) saattaa heikentää fentanyylin tehoa. CYP3A4:n indusoijien vaikutus on ajasta riippuvainen ja maksimivaikutuksen saavuttamiseen annon jälkeen saattaa kulua vähintään 2 viikkoa. Sitä vastoin antoa lopetettaessa CYP3A4:n induktion heikkenemiseen saattaa kulua vähintään 2 viikkoa. Fentanyyliä saavilla potilailla, jotka lopettavat hoidon CYP3A4:n indusoijilla tai vähentävät CYP3A4:n indusoijien annosta, saattaa olla fentanyylin lisääntyneen aktiivisuuden tai toksisuuden riski. Sen vuoksi fentanyyliä on annettava varoen potilaille, jotka saavat samanaikaisesti CYP3A4:n estäjiä ja/tai indusoijia.

Samanaikainen käyttö muiden keskushermostoa lamaavien lääkeaineiden kanssa, kuten muiden morfiinijohdannain (analgettien ja yskänärsytystä estävien lääkeaineiden), yleisanesteettien, luustolihasrelaksanttien, sedatiivisten masennuslääkkeiden, sedatiivisten H1-antihistamiinien, barbituraattien, anksiolyyttien (eli bentsodiatsepiinien), gabapentinoideiden (gabapentiini ja pregabaliini), unilääkkeiden, antipsykoottien, klonidiinin ja niiden sukulaisaineiden kanssa saattaa voimistaa keskushermostoa lamaavia vaikutuksia. Hengityslamaa, hypotensiota ja voimakasta sedaatiota saattaa ilmetä.

Alkoholi voimistaa morfiinipohjaisten analgettien sedatiivista vaikutusta. Alkoholijuomien ja alkoholia sisältävien lääkevalmisteiden käyttöä samanaikaisesti Fentanyl Sandozin kanssa ei suositella.

Fentanyl Sandozia ei suositella potilaille, jotka ovat saaneet monoamiinioksidaasin (MAO) estäjiä edeltäneiden 14 päivän aikana, koska MAO-estäjien on raportoitu voimistavan opioidianalgettien vaikutusta vaikeasti ja ennalta-arvaamattomasti.

Osittaisten opioididiagonistien/-antagonistien (kuten buprenorfiinin, nalbufiinin, pentatsosiinin) samanaikaista käyttöä ei suositella. Ne sitoutuvat opioidireseptoreihin suurella affiniteetillä, ja niiden luontainen aktiivisuus on melko vähäistä. Siksi ne toimivat osittain fentanyyliin analgettisen vaikutuksen vastavaikuttajina ja voivat aiheuttaa opioidiriippuvaisille potilaille vieroitusoireita.

Serotoninergiset lääkkeet

Fentanyylin antaminen samanaikaisesti serotoninergisen lääkeaineen, kuten selektiivisen serotoniinin takaisinoton estäjän (SSRI) tai serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjän (SNRI) tai monoamiinioksidaasin estäjän (MAO-estäjän), kanssa saattaa lisätä mahdollisesti henkeä uhkaavan sairauden, serotoniinioireyhtymän, riskiä.

Sedatiiviset lääkkeet, esimerkiksi bentsodiatsepiinit tai vastaavat lääkkeet

Opioidien samanaikainen käyttö sedatiivisten lääkkeiden, kuten esimerkiksi bentsodiatsepiinien tai vastaavien lääkkeiden kanssa lisää sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman riskiä johtuen additiivisista keskuhermostoa lamaavista vaikutuksista. Samanaikaisessa käytössä annos on pidettävä pienenä ja kesto lyhyenä (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Fentanyylin turvallisuutta raskauden aikana ei ole tutkittu. Fentanyyliä tulee käyttää raskauden aikana vain, jos se on ehdottoman välttämätöntä.

Pitkäaikainen käyttö raskauden aikana voi aiheuttaa vastasyntyneelle lapselle vieroitusoireita.

Fentanyyliä ei saa käyttää synnytyksen aikana (ei myöskään keisarileikkauksen aikana), koska fentanyyli läpäisee istukan ja voi aiheuttaa sikiölle tai vastasyntyneelle lapselle hengityslaman.

Imetys

Fentanyyli kulkeutuu rintamaitoon ja saattaa aiheuttaa imetettävälle lapselle sedaatiota ja hengityslaman. Imettävät naiset eivät saa käyttää fentanyyliä, ja imettämistä saa jatkaa aikaisintaan viiden päivän kuluttua viimeisestä fentanyyliannoksesta.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta, jolloin hedelmällisyys on heikentynyt rotilla (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia fentanyyliresoriblettien vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

Opioidianalgeettien tiedetään kuitenkin heikentävän henkistä ja fyysistä kykyä suoriutua vaaraa mahdollisesti aiheuttavista tehtävistä, kuten ajamisesta tai koneiden käyttämisestä. Potilaita on neuvottava olemaan ajamatta tai käyttämättä koneita, jos heillä esiintyy Fentanyl Sandoz-hoidon aikana huimausta, uneliaisuutta, näön sumenemista tai kahtena näkemistä.

4.8 Haittavaikutukset

Fentanyl Sandoz-hoidon yhteydessä voidaan olettaa esiintyvän opioideille tyypillisiä haittavaikutuksia. Niiden voimakkuus vähenee yleensä, kun hoitoa jatketaan. Vakavimmat opioidien käyttöön liittyvät mahdolliset haittavaikutukset ovat hengityslama (joka voi johtaa hengityspysähdykseen), hypotensio ja sokki.

Fentanyyliresoriblettien kliiniset tutkimukset oli suunniteltu sen tehon ja turvallisuuden arvioimiseksi hoidettaessa syövän läpilyöntikipua. Kaikki potilaat käyttivät samanaikaisesti pitkäaikaiseen kipuunsa opioideja, kuten vähitellen vapautuvaa morfiinia, vähitellen vapautuvaa oksikodonia tai ihon läpi annettavaa fentanyyliä. Tästä syystä ei ole mahdollista erottaa selvästi pelkän fentanyyliresoribletin vaikutuksia.

Fentanyyliä sisältävien resoriblettien kaikkein yleisimmät haittavaikutukset olivat tyypillisiä opioidien haittavaikutuksia, kuten pahoinvointi, ummetus, uneliaisuus ja päänsärky.

Fentanyyliä sisältävien resoriblettien ja/tai muiden fentanyyliä sisältävien yhdisteiden haittavaikutustaulukko

Seuraavassa luetellaan fentanyyliresoribleteilla ja/tai muilla fentanyyliä sisältävillä yhdisteillä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa raportoidut haittavaikutukset, joiden epäillään liittyvän hoitoon, sekä markkinoille tulon jälkeisen seurannan aikana havaitut haittavaikutukset elinluokan ja esiintymistiheyden mukaan (hyvin yleinen $\geq 1/10$; yleinen $\geq 1/100$, $< 1/10$; melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$, tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus esiintymistiheyden mukaan			
	Hyvin yleinen $\geq 1/10$	Yleinen $\geq 1/100$, $< 1/10$	Melko harvinainen $\geq 1/1000$, $< 1/100$	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			Anoreksia Vähentynyt ruokahalu	
Psyykkiset häiriöt			Masentuneisuus Vainoharhaisuus Sekavuustila Ajan ja paikan tajun hämärtyminen Mielentilan muutokset Ahdistuneisuus Euforinen mieliala Dysforia Mielialan ailahtelu Tarkkaavaisuuden häiriö Unettomuus	Aistiharhat Lääkeriippuvuus (addiktio)** Lääkkeen väärinkäyttö Delirium

Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus esiintymistiheyden mukaan			
	Hyvin yleinen ≥1/10	Yleinen ≥1/100, <1/10	Melko harvinainen ≥1/1 000, <1/100	Tunte maton (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Hermosto		Huimaus Päänsärky Uneliaisuus	Amnesia Hajuaistin häiriö Makuaistin häiriö Vapina Letargia Hypoestesia Unihäiriö	Kouristukset Alentunut tajunnantaso Tajuttomuus
Silmät			Näön hämärtyminen	
Sydän			Takykardia Bradykardia	
Verisuonisto			Hypotensio	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Hengenahdistus	Suun ja nielun kipu Kurkun kireys	Hengityslama
Ruoansulatus-elimistö	Pahoinvointi	Suutulehdus Oksentelu Ummetus Suun kuivuminen	Suun haavaumat Ikenien haavaumat Huulen haavaumat Heikentynyt vatsan tyhjeneminen Vatsakipu Dyspepsia Vatsan epämukavuus Kielisairaus Suun aftahaavaumat	Kielen turvotus Ripuli
Iho ja ihonalainen kudos		Liikahikoilu	Iholeesiot Ihottuma Allerginen pruriitti Kutina Yöhikoilu Lisääntynyt mustelmien muodostuminen	Nokkosihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos			Nivelkipu Muskuloskeletaalin jäykkyys Nivelten jäykkyys	
Sukupuolielimet ja rinnat			Erektiohäiriö	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Väsymys	*Lääkkeen vieroitusoireyhtymä Voimattomuus Huonovointisuus	Punastuminen ja kuumat aallot Ääreisosien turvotus Kuume Vastasyntyneen vieroitusoireyhtymä Lääketoleranssi**
Vammat ja myrkytykset			Vahingossa tapahtunut yliannostus	Kaatuminen

* transmukosaalisen fentanyylin käytön yhteydessä on havaittu opiaatteihin liittyviä vieroitusoireita, kuten pahoinvointia, oksentelua, ripulia, ahdistuneisuutta, vilunväristyksiä, vapinaa ja hikoilua.

** ks. kohta ”Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus”

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Toleranssi

Toleranssi voi kehittyä toistuvan käytön seurauksena.

Lääkeriippuvuus

Fentanyl Sandoz -valmisteen toistuva käyttö voi johtaa lääkeriippuvuuteen, vaikka sitä käytetään hoitoannoksina. Lääkeriippuvuuden riski voi vaihdella potilaan yksilöllisten riskitekijöiden, annostuksen ja opioidihoidon keston mukaan (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet ja merkit

Fentanyylin yliannostuksen oireina esiintyy sen farmakologisten vaikutusten laajenemista, jolloin vakavin vaikutus on hengityslama, joka voi johtaa hengityspysähdykseen. Cheyne-Stokesin hengitystapauksia on havaittu fentanyylin yliannostustapauksissa, erityisesti potilailla, joilla on anamneesissa sydämen vajaatoimintaa. Myös kooma on mahdollinen. Fentanyylin yliannostuksen yhteydessä on havaittu myös toksista leukoenkefalopatiaa.

Hoito

Opioidiyliannostuksen hoidossa on välittömänä toimenpiteenä poistettava suussa mahdollisesti vielä olevat Fentanyl Sandoz-resoribletit, potilasta on stimuloitava fyysisesti ja puheen avulla ja potilaan tajunnan taso on arvioitava. Hengitystiet on avattava ja pidettävä avoinna. Potilaalle on asetettava tarvittaessa nieluputki tai endotrakeaaliputki, annettava hapetta ja aloitettava mekaaninen ventilaatio. Riittävästä kehon lämpötilasta on huolehdittava ja parenteraalista nesteytystä on annettava.

Vahingossa tapahtuneen yliannostuksen yhteydessä, kun potilas ei ole aiemmin saanut opioideja, potilaalle on annettava kliinisen tilan mukaisesti naloksonia tai muuta opioidiantagonistia näiden valmisteiden valmisteyhteenvedon mukaisesti. Jos potilaan hengityslama pitkittyy, opioidiantagonistia voi olla syytä antaa uudelleen.

Opioidihoitoa käyttävien potilaiden yliannoksen hoitamisessa naloksonilla tai muulla opioidiantagonistilla on oltava varovainen, koska siihen liittyy äkillisten vieroitusoireiden ilmaantumisen vaara.

Jos potilaalle ilmaantuu vaikea tai pitkäaikainen hypotensio, hypovolemia on otettava huomioon ja tila on hoidettava asianmukaisella parenteraalisella nesteytyksellä.

Fentanyylin ja muiden opioidien käytön yhteydessä on raportoitu hengitystä haittaavaa lihasjäykkyyttä. Endotrakeaali-intubaatio, hengitystä tukeva ventilaatio ja opioidiantagonistien sekä lihasrelaksanttien antaminen saattavat olla tällöin tarpeen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: analgeetit, opioidit, fenyylipiperidiinijohdokset, ATC-koodi: N02AB03

Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

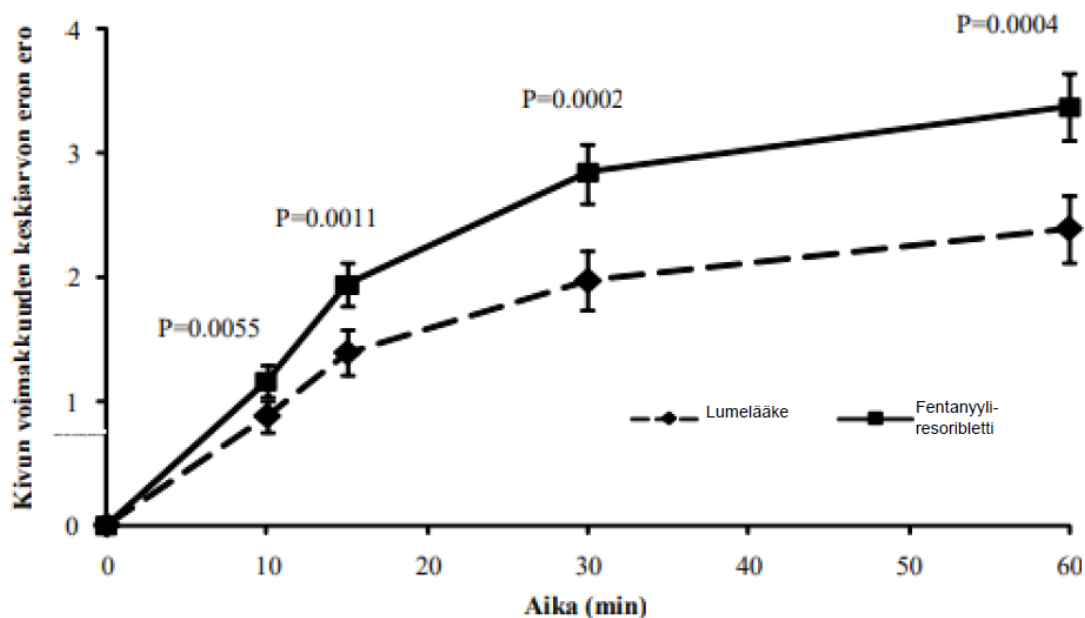
Fentanyyli on voimakas μ -opioidianalgeetti, jonka analgeettinen vaikutus alkaa nopeasti ja on lyhytkestoinen. Fentanyyli on noin 100 kertaa voimakkaampi analgeetti kuin morfiini. Fentanyylin keskushermostoon, hengityselinten ja ruoansulatuselimistön toimintaan kohdistuvat toissijaiset vaikutukset ovat opioidianalgeeteille tyypillisiä, ja niiden katsotaan olevan luokkavaikutuksia. Näitä voivat olla hengityslama, bradykardia, hypotermia, ummetus, mioosi, fyysinen riippuvuus ja euforia.

Fentanyylin analgeettiset vaikutukset liittyvät vaikuttavan aineen pitoisuuteen veressä. Jos potilas ei ole saanut aiemmin hoitoa opioideilla, pienin analgeettisen vaikutuksen aiheuttava fentanyylipitoisuus seerumissa on 0,3–1,2 ng/ml, kun taas veressä oleva pitoisuus 10–20 ng/ml saa aikaan kirurgisen anestesian ja voimakkaan hengityslaman.

Kliininen teho ja turvallisuus

Jos potilas sai kroonisen syöpäkivun hoitoon opioideja vakiintuneina ylläpitoannoksina, hoito fentanyyliä sisältävillä resoribleteilla lievitti kivun voimakkuutta tilastollisesti merkitsevästi verrattuna lumelääkkeeseen jo 10 minuutin kuluttua antamisesta ja erot pysyivät tilastollisesti merkitsevinä kaikkina arviointiajankohtina tämän jälkeen (katso kuva 1 alla), ja varalääkityksenä käytettäviä kipulääkkeitä tarvittiin tällöin merkitsevästi harvemmin.

Kuva 1 Kivun voimakkuuden keskimääräinen (\pm SE) muutos kunakin ajankohtana kun fentanyyliresoribletti hoitoa verrattiin lumelääkkeeseen (mitattuna Likertin asteikolla 0-10)



Fentanyyliä sisältävien resoriblettien tehoa ja turvallisuutta on arvioitu potilailla, jotka ottavat lääkkeen läpilyöntikipujakson alkaessa. Kliinisissä tutkimuksissa ei selvitetty fentanyyliä sisältävien resoriblettien ennaltaehkäisevää käyttöä ennustettavien kipujaksojen hoitoon.

Fentanyyli, kuten muutkin μ -opioidireseptorin agonistit, saa aikaan annoksesta riippuvaisen hengityslaman. Tämä riski on suurempi potilailla, jotka eivät ole aiemmin saaneet hoitoa opioideilla, kuin potilailla, joilla on vaikea-asteista kipua tai jotka saavat pitkäaikaista opioidilääkitystä. Opioidien pitkäaikaiskäyttö johtaa tyypillisesti toleranssin kehittymiseen niiden toissijaisille vaikutuksille.

Vaikka opioidit yleensä voimistavat virtsateiden sileiden lihasten lihasjänteyttä, niiden nettovaikutukset vaihtelevat usein ja aiheuttavat siksi toisinaan virtsaamispakkoa ja toisinaan virtsaamisvaikeuksia.

Opioidit voimistavat ruoansulatuskanavan sileän lihaksen lihasjänteyttä ja vähentävät propulsiivisia supistuksia, mikä johtaa ruoansulatuskanavan läpikulkuajan pidentymiseen ja saattaa olla syy fentanyylin ummetusta aiheuttavaan vaikutukseen.

Opioidit saattavat vaikuttaa hypotalamus-aivolisäke-lisämunua isakseliin tai hypotalamus-aivolisäke-sukupuolirauhasakseliin. Havaittavia muutoksia ovat muun muassa seerumin prolaktiinipitoisuuden nousu ja plasman kortisoli- ja testosteronipitoisuuksien lasku. Nämä hormonaaliset muutokset saattavat aiheuttaa kliinisiä merkkejä ja oireita.

5.2 Farmakokineetiikka

Fentanyyli on hyvin lipofiilinen lääke, joka imeytyy hyvin nopeasti suun limakalvon läpi ja hitaammin ruoansulatuskanavasta. Suun kautta annettu fentanyyli käy maksassa ja suolistossa läpi voimakkaan alkuvaiheen vaikutuksen.

Imeytyminen

Fentanyl Sandoz-resoribletti on nopeasti hajoava lääkemuoto. Fentanyylin nopea imeytyminen tapahtuu noin 30 minuutin kuluessa Fentanyl Sandozin antamisen jälkeen. Fentanyl Sandozin absoluuttisen biologisen hyötyosuuden on laskettu olevan 54 %. Fentanyylin keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa on 0,2–1,3 ng/ml (kun annettu Fentanyl Sandoz-annos on 100–800 µg) ja se saavutetaan 22,5–240 minuutin kuluessa.

Jakautuminen

Noin 80–85 % fentanyylistä sitoutuu plasman proteiineihin, pääasiassa α 1-glykoproteiiniin ja vähäisemmässä määrin albumiiniin ja lipoproteiiniin. Fentanyylin jakautumistilavuus on vakaassa tilassa noin 3–6 l/kg.

Biotransformaatio

Fentanyyli metaboloituu pääasiassa CYP3A4-entsyymin kautta useiksi farmakologisesti inaktiivisiksi metaboliiteiksi, kuten norfentanyyliksi. Kun fentanyyli annetaan laskimoon, 72 tunnin kuluessa noin 75 % annoksesta on erittynyt virtsaan, pääasiassa metaboliitteina, ja alle 10 % muuttumattomana lääkeaineena. Noin 9 % annoksesta havaitaan ulosteissa, pääasiallisesti metaboliitteina.

Eliminaatio

Fentanyylin kokonaispuhdistuma plasmasta on noin 0,5 l/h/kg.

Fentanyl Sandozin antamisen jälkeen fentanyylin pääasiallisen eliminaation puoliintumisaika on noin 7 tuntia (vaihteluväli 3–12,5 tuntia) ja terminaalinen puoliintumisaika on noin 20 tuntia (vaihteluväli 11,5–25 tuntia).

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Fentanyl Sandozin farmakokineetiikan on osoitettu olevan suhteessa annokseen, kun annokset ovat 100–800 µg. Farmakokineettiset tutkimukset ovat osoittaneet, että useita pienemmän annoksen tabletteja sisältävä annos on biologisesti samanarvoinen kuin saman annoksen sisältävä yksi tabletti.

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Maksan tai munuaisten toiminnan heikkeneminen voi aiheuttaa seerumin pitoisuuksien suurenemista. Iäkkäiden, kakektisten ja yleensä heikkokuntoisten potilaiden fentanyylin puhdistuma voi olla hitaampaa, mikä voi aiheuttaa yhdisteen terminaalisen puoliintumisaajan pitenemisen (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevat tiedot eivät viittaa sellaiseen erityiseen vaaraan ihmiselle, jota ei ole käsitelty tämän yhteenvedon muissa osissa. Eläinkokeet viittaavat hedelmällisyyden heikkenemiseen ja rottien sikiökuolleisuuden lisääntymiseen. Teratogeenisiä vaikutuksia ei ole kuitenkaan osoitettu.

Bakteereilla ja jyrsijöillä tehtyjen mutageenisuuskokeiden tulokset olivat negatiiviset. Fentanyylillä oli muiden opioidien tavoin mutageenisia vaikutuksia nisäkässoluihin *in vitro*. Mutageeninen riski vaikuttaa hoitokäytössä epätodennäköiseltä, koska vaikutuksia esiintyi vain hyvin suurten pitoisuuksien yhteydessä.

Fentanyylillä tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa (26 viikkoa kestänyt ihon vaihtoehoton biologinen määritys siirtogeenisillä (Tg.AC) hiirillä ja kaksi vuotta kestänyt ihonalaista karsinogeenisuutta rotilla selvittävä tutkimus) ei todettu onkogeenisuuteen viittaavia löydöksiä. Rotilla tehdystä karsinogeenisuustutkimuksesta saatuja aivonäytteitä tarkastellessa havaittiin aivoleesioita eläimillä, joille oli annettu suuria annoksia fentanyylisitraattia. Näiden havaintojen merkitystä ihmisen kannalta ei tiedetä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli (E421)
Mikrokiteinen selluloosa
Kolloidinen piidioksidi
Kroskarmelloosinatrium
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Fentanyl Sandoz resoribletit on lapsiturvallisissa perforoiduissa yksittäispakatuissa läpipainopakkauksissa (PA/Al/PVC//Al/PET), jotka on pakattu pahvirasiaan.

Pakkaus koot:
10 x 1 ja 30 x 1 resoriblettia

Kaikkia pakkaus kokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittä miselle <ja muut käsittelyohjeet>

Jättemateriaali on hävitettävä turvallisesti. Potilaita/hoitajia on kehotettava palauttamaan käyttämättä jäävät valmisteet apteekkiin, jossa ne tulee hävittää kansallisten ja paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Kööpenhamina S
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Fentanyl Sandoz 100 mikrog: 37905
Fentanyl Sandoz 200 mikrog: 37906
Fentanyl Sandoz 300 mikrog: 37907
Fentanyl Sandoz 400 mikrog: 37908
Fentanyl Sandoz 600 mikrog: 37909
Fentanyl Sandoz 800 mikrog: 37910

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

01.10.2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.07.2024

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Fentanyl Sandoz 100 mikrog sublinguala resoribletter
Fentanyl Sandoz 200 mikrog sublinguala resoribletter
Fentanyl Sandoz 300 mikrog sublinguala resoribletter
Fentanyl Sandoz 400 mikrog sublinguala resoribletter
Fentanyl Sandoz 600 mikrog sublinguala resoribletter
Fentanyl Sandoz 800 mikrog sublinguala resoribletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En sublingual resoriblett innehåller:

100 mikrogram fentanyl (som citrat)
200 mikrogram fentanyl (som citrat)
300 mikrogram fentanyl (som citrat)
400 mikrogram fentanyl (som citrat)
600 mikrogram fentanyl (som citrat)
800 mikrogram fentanyl (som citrat)

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Sublingual resoriblett

100 mikrogram sublingual resoriblett är en vit, rund, 6 mm tablett
200 mikrogram sublingual resoriblett är en vit, oval, 7 mm x 4,5 mm tablett
300 mikrogram sublingual resoriblett är en vit, triangulär, 6,2 mm x 6,2 mm tablett
400 mikrogram sublingual resoriblett är en vit, rombformad, 8,5 mm x 6,5 mm tablett
600 mikrogram sublingual resoriblett är en vit, ”D”-formad, 8,5 mm x 6 mm tablett
800 mikrogram sublingual resoriblett är en vit, kapselformad, 10 mm x 6 mm tablett

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av genombrottsmärta hos vuxna patienter som redan behandlas med opioider för långvarig cancersmärta. Genombrottsmärta är ett övergående smärtskov under en i övrigt kontrollerad långvarig smärta.

4.2 Dosering och administreringsätt

Fentanyl Sandoz skall endast administreras till patienter som betraktas som toleranta mot den opioidbehandling de får mot sin ihållande cancersmärta. Patienter kan betraktas som opioidtoleranta om de tar minst 60 mg oralt morfin dagligen, minst 25 mikrogram fentanyl transdermalt per timme, minst 30 mg oxikodon dagligen, minst 8 mg oralt hydromorfon dagligen eller en ekvivalengetisk dos av någon annan opioid under en vecka eller längre.

Administreringsätt

Fentanyl Sandoz sublinguala resoribletter skall administreras direkt under tungan, i den djupaste delen. Fentanyl Sandoz sublinguala resoribletter får inte sväljas, utan skall i stället få tid att lösas upp helt

och hållet i den sublinguala kaviteten utan att tuggas eller sugas. Patienterna skall rekommenderas att inte äta eller dricka någonting förrän den sublinguala resoribletten är fullständigt upplöst.

Patienter med torr mun kan använda vatten för att fukta buckalslemhinnan innan de tar Fentanyl Sandoz.

Dosering

Dostitrering

Målet med dostitrering är att identifiera en optimal underhållsdos för fortgående behandling av episoder av genombrottssmärta. Denna optimala dos ska ge adekvat smärtlindring med en acceptabel förekomst av biverkningar.

Den optimala dosen av Fentanyl Sandoz bestäms genom en upptitrering, individuellt anpassad för varje patient. Flera olika doser finns tillgängliga för användning under dostitreringsfasen. Initialt bör en Fentanyl Sandoz-dos på 100 mikrogram användas, och därefter titreras upp efter behov med de olika tillgängliga dosstyrkorna.

Patienterna skall övervakas noggrant tills en optimal dos erhålls.

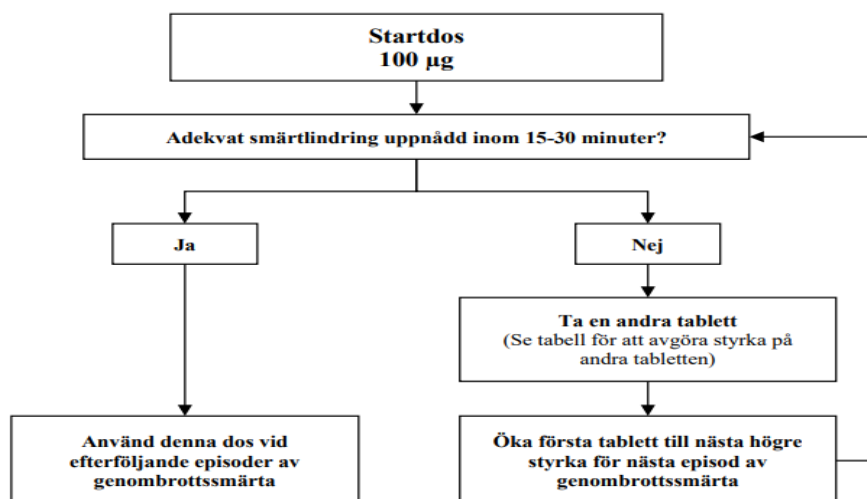
Ett byte från andra läkemedel som innehåller fentanyl till Fentanyl Sandoz får inte vara 1:1 på grund av olika absorptionsprofiler. Om patienten byter från ett annat läkemedel som innehåller fentanyl krävs en ny dostitrering med Fentanyl Sandoz.

Följande dosregim rekommenderas för titrering, även om behandlande läkare i varje enskilt fall skall ta hänsyn till patientens kliniska behov, ålder och övriga sjukdomar.

Samtliga patienter måste inleda behandlingen med en enstaka 100 mikrogram sublingual resoriblett. Om adekvat analgesi inte erhålles inom 15–30 minuter från administreringen av en enda sublingual resoriblett, kan en extra (andra) 100 mikrogram sublingual resoriblett administreras. Om adekvat analgesi inte erhålles inom 15-30 minuter efter den första dosen bör en dosökning till nästa högre tillgängliga tablettstyrka övervägas vid nästa episod av genombrottssmärta. (Se nedanstående figur).

Man bör fortsätta med en stegvis dosupptrappning till dess adekvat analgesi med tolerabla biverkningar uppnås. Dosstyrkan för den extra (andra) sublinguala resoribletten bör ökas från 100 till 200 mikrogram vid doser på 400 mikrogram och högre. Detta illustreras i tabellen nedan. Under titreringsfasen skall inte fler än två (2) doser administreras för varje enskild episod av genombrottssmärta.

TITRERINGS PROCESS FÖR FENTANYL SANDOZ



Styrka (mikrogram) för den första sublinguala resoribletten vid varje episod av genombrottssmärta	Styrka (mikrogram) för den extra (andra) sublinguala resoribletten, som vid behov tas 15–30 minuter efter den första resoribletten
100	100
200	100
300	100
400	200
600	200
800	-

Om adekvat analgesi uppnås med den högre dosen, men biverkningarna bedöms som oacceptabla, kan en intermediär dos administreras (vid behov med hjälp av sublinguala resoribletter på 100 mikrogram).

Under titreringen kan patienterna instrueras att använda flera 100 mikrogramstabletter och/eller 200 mikrogramstabletter för en enskild dos. Inte fler än fyra (4) tabletter skall användas vid något tillfälle.

Effekt och säkerhet med doser över 800 mikrogram har inte utvärderats hos patienter i kliniska studier.

För att minimera risken för opioidrelaterade biverkningar och identifiera optimal dos är det absolut nödvändigt att patienten övervakas noga av sjukvårdspersonal under titreringsprocessen.

Under titreringen skall patienterna vänta minst 2 timmar innan de behandlar ännu en episod av genombrottssmärta med Fentanyl Sandoz.

Underhållsbehandling

När optimal dos har fastställts, eventuellt omfattande mer än en tablett, skall patienten underhållsbehandlas med denna dos, dock begränsad till maximalt fyra doseringstillfällen med Fentanyl Sandoz per dag.

Under underhållsperioden skall patienterna vänta minst 2 timmar innan de behandlar ännu en episod av genombrottssmärta med Fentanyl Sandoz.

Dosjusteringar

Om behandlingssvaret (analgesi eller oönskade reaktioner) på den titrerade Fentanyl Sandoz-dosen märkbart förändras, kan det vara nödvändigt med dosjustering för att säkerställa att en optimal dos bibehålls.

Om patienten har fler än fyra episoder av genombrottssmärta per dag under mer än fyra dagar i följd, skall dosen av den långverkande opioiden mot ihållande smärta utvärderas på nytt. Om den långtidsverkande opioiden byts ut eller om doseringen av den långtidsverkande opioiden höjs, kan dosen av Fentanyl Sandoz behöva omprövas och omtitreras för att säkerställa att patienten står på en optimal dos.

Det är absolut nödvändigt att en eventuell omtitrering av något av insatta analgetika endast sker under övervakning av sjukvårdspersonal.

Om adekvat smärtkontroll inte uppnås ska risken för hyperalgesi, tolerans eller progression av den underliggande sjukdomen övervägas (se avsnitt 4.4).

Behandlingslängd och behandlingsmål

Innan behandling med Fentanyl Sandoz inleds ska en behandlingsstrategi som omfattar behandlingslängd, behandlingsmål samt en plan för avslutande av behandlingen fastställas i samråd med patienten och i enlighet med riktlinjerna för smärtbehandling. Under behandlingen ska läkare och patient ha frekvent kontakt för bedömning av behovet av fortsatt behandling, övervägande av utsättning och för att dosjustera vid behov. Om tillräcklig smärtkontroll inte uppnås ska eventuell

hyperalgesi, tolerans och progression av underliggande sjukdom övervägas (se avsnitt 4.4). Fentanyl Sandoz ska inte användas under längre tid än vad som är nödvändigt.

Utsättning av behandlingen

Fentanyl Sandoz ska omedelbart sättas ut om patienten inte längre har episoder av genombrottssmärta. Behandlingen av ihållande bakgrundssmärta ska fortsätta i enlighet med ordinationen.

Om det är nödvändigt att sätta ut all opioidbehandling måste läkaren noga övervaka patienten för att hantera risken för abrupta utsättningseffekter.

Behandling av barn och ungdomar

Fentanyl Sandoz får ej användas till patienter under 18 år beroende på brist på data avseende säkerhet och effekt.

Användning till äldre

Dostitreringen måste ske med särskild omsorg och patienterna observeras noga med avseende på tecken på fentanyltoxicitet (se avsnitt 4.4).

Användning till patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion

Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion skall observeras noga med avseende på tecken på fentanyltoxicitet under Fentanyl Sandoz-titreringsfasen (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

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

Patienter utan underhållsbehandling med opioider eftersom det medför ökad risk för andningsdepression.

Uttalad andningsdepression eller grava obstruktiva lungsjukdomar.

Patienter som behandlas med läkemedel som innehåller natriumoxybat.

Behandling av akut smärta annan än genombrottssmärta.

4.4 Varningar och försiktighet

På grund av de risker, däribland dödsfall, som är förknippade med oavsiktlig exponering, felaktig användning och missbruk, måste patienter och deras vårdgivare uppmanas att förvara Fentanyl Sandoz på ett säkert ställe, som inte är tillgängligt för andra, särskilt barn.

På grund av de potentiellt allvarliga biverkningar som kan uppträda vid behandling med opioider som Fentanyl Sandoz måste patienter och deras vårdgivare vara fullt medvetna om vikten av att ta Fentanyl Sandoz på korrekt sätt och vilka åtgärder som skall vidtas om symptom på överdosering skulle uppträda.

Innan behandling med Fentanyl Sandoz påbörjas är det viktigt att den behandling med långverkande opioid som patienten får för att kontrollera den ihållande smärtan har stabiliserats.

Som med alla opioider finns det risk för kliniskt signifikant andningsdepression vid användning av fentanyl sublinguala resoribletter. Särskild försiktighet bör iaktas under dostitrering av Fentanyl Sandoz hos patienter med kronisk obstruktiv lungsjukdom eller andra medicinska tillstånd som predisponerar för andningsdepression (t.ex. myastenia gravis). Detta till följd av risken för ytterligare andningsdepression, som skulle kunna leda till andningssvikt.

Fentanyl sublinguala resoribletter skall endast administreras med yttersta försiktighet till patienter som kan vara särskilt utsatta för intrakraniella effekter av hyperkapni, såsom patienter som uppvisar tecken

på ett förhöjt intrakraniellt tryck, sänkt medvetande, koma eller hjärntumörer. Hos patienter med skallskador kan det kliniska förloppet maskeras vid användning av opioider. I sådana fall bör opioider endast användas om det är absolut nödvändigt.

Hyperalgesi

Liksom med andra opioider ska risken för opioidinducerad hyperalgesi övervägas om patienten inte uppnår tillräcklig smärtkontroll trots ökad dos fentanyl. I sådana fall kan en sänkning av fentanyldosen eller utsättning av fentanylbehandlingen vara indicerad.

Tolerans och opioidberoende (missbruk och beroende)

Tolerans och fysiskt och/eller psykologiskt beroende kan utvecklas vid upprepad administrering av opioider som fentanyl.

Upprepad användning av Fentanyl Sandoz kan leda till opioidberoende. Högre dos och längre behandlingstid med opioider kan öka risken för att utveckla opioidberoende. Missbruk eller avsiktlig felanvändning av Fentanyl Sandoz kan resultera i överdos och/eller dödsfall. Risken för att utveckla opioidberoende är förhöjd hos patienter med en personlig anamnes eller en familjeanamnes (föräldrar eller syskon) på drogberoende (inklusive alkoholberoende), hos patienter som använder tobak eller hos patienter med andra psykiska sjukdomar i anamnesen (t.ex. egentlig depression, ångest och personlighetsstörning).

Innan behandling med Fentanyl Sandoz inleds och under behandlingen ska behandlingsmål och utsättningsplan fastställas i samråd med patienten (se avsnitt 4.2). Före och under behandlingen ska patienten också informeras om riskerna för och tecknen på opioidberoende. Patienterna ska uppmanas att kontakta läkare om sådana tecken skulle uppträda.

Patienterna ska övervakas för tecken på drogsökande beteende (t.ex. för tidiga önskemål om påfyllning). Detta innefattar en genomgång av opioider och psykoaktiva läkemedel (såsom bensodiazepiner) som används samtidigt. Hos patienter med tecken och symtom på opioidberoende ska konsultation med en beroendespecialist övervägas.

Hjärtsjukdom

Fentanyl kan ge upphov till bradykardi. Fentanyl bör användas med försiktighet till patienter med tidigare eller befintliga bradyarytmier.

Data från studier med intravenöst administrerat fentanyl antyder att äldre patienter kan ha ett nedsatt clearance, en förlängd halveringstid och att de kan vara känsligare för den aktiva substansen än yngre patienter. Äldre, kakektiska eller patienter med nedsatt allmäntillstånd skall observeras noga med avseende på tecken på fentanyltoxicitet och dosen skall vid behov reduceras.

Fentanyl sublinguala resoribletter skall administreras med försiktighet till patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion, speciellt under titreringsfasen. Användning av sublinguala resoribletter till patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion kan öka biotillgängligheten för fentanyl och minska dess systemiska clearance, vilket skulle kunna medföra en ackumulering och ökade och förlängda opioideffekter.

Försiktighet bör iaktas vid behandling av patienter med hypovolemi och hypotension.

Fentanyl sublinguala resoribletter har inte studerats hos patienter med munsår eller mukositt. Det kan föreligga en risk för förhöjd systemisk läkemedelsexponering och extra försiktighet rekommenderas därför vid dositering.

Det bör inte uppstå några märkbara symptom vid utsättande av fentanyl sublinguala resoribletter, men möjliga utsättningssymptom innefattar ångest, tremor, svettningar, blekhet, illamående och kräkningar.

Sömnrelaterade andningsstörningar

Opioider kan orsaka sömnrelaterade andningsstörningar såsom central sömnapné och sömnrelaterad hypoxemi. Opioidanvändning ökar risken för central sömnapné på ett dosberoende sätt. Överväg att minska den totala opioiddosen för patienter med central sömnapné.

Serotonergt syndrom

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

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

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

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

Risker vid samtidig administrering med bensodiazepiner eller relaterade läkemedel

Samtidig användning av opioider, inklusive Fentanyl Sandoz, med bensodiazepiner eller relaterade läkemedel kan leda till djup sedering, andningsdepression, koma och dödsfall. På grund av dessa risker ska samtidig förskrivning av opioider och bensodiazepiner eller relaterade läkemedel bara ske till patienter för vilka alternativa behandlingsalternativ är otillräckliga. Om ett beslut fattas att förskriva Fentanyl Sandoz samtidigt med bensodiazepiner eller relaterade läkemedel ska lägsta effektiva dos under kortast möjliga samtidiga användning väljas. Patienter ska övervakas noggrant för tecken och symtom på andningsdepression och sedering. På grund av detta rekommenderas det starkt att patienter och deras vårdgivare informeras om att de ska vara uppmärksamma på dessa symtom (se avsnitt 4.5).

Fentanyl Sandoz innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig användning av läkemedel som innehåller natriumoxybat och fentanyl är kontraindicerad (se avsnitt 4.3). Behandlingen med natriumoxybat bör avbrytas innan behandling med Fentanyl Sandoz påbörjas.

Fentanyl metaboliseras av CYP3A4. Läkemedel som hämmar CYP3A4-aktivitet, som makrolidantibiotika (t.ex. erytromycin), antimykotika av azoltyp (t.ex. ketokonazol, itraconazol) eller vissa proteashämmare (t.ex. ritonavir) kan öka biotillgängligheten för fentanyl genom att minska dess systemiska clearance, och därigenom potentiellt förstärka eller förlänga opioideffekterna. Det är även känt att grapefruktjuice hämmar CYP3A4. Samtidig administrering med medel som inducerar CYP3A4-aktivitet såsom medel mot mykobakterier (t.ex. rifampicin, rifabutin), antikonvulsiva medel (t.ex. karbamazepim, fenytoin och fenobarbital) och naturläkemedel (t.ex. johannesört, Hypericum perforatum) kan minska effekten av fentanyl. CYP3A4-inducerare utövar sin effekt på ett tidsberoende sätt och det kan ta minst 2 veckor innan de får maximal effekt efter insättning. Omvänt kan det vid utsättning ta minst 2 veckor innan CYP3A4-induktionen klingar av. Patienter som får fentanyl och som avbryter behandlingen med, eller minskar dosen av CYP3A4-inducerare kan löpa risk för ökad aktivitet eller toxicitet av fentanyl. Fentanyl bör därför ges med försiktighet om det administreras samtidigt med CYP3A4-hämmare och/eller CYP3A4-inducerare.

Samtidig användning av andra CNS-depressiva medel, såsom andra morfinderivat (analgetika och hostdämpande), narkosmedel, skelettmuskelrelaxerande medel, sederande antidepressiva, sederande H1-antihistaminer, barbiturater, anxiolytika (d.v.s. bensodiazepiner), gabapentinoider (gabapentin och pregabalin), hypnotika, antipsykotika, klonidin och närbesläktade substanser kan framkalla en ökning av de CNS-deprimerande effekterna. Andningsdepression, hypotension och djup sedering kan uppträda.

Alkohol potentierar den sederande effekten hos morfinbaserade analgetika; därför rekommenderas inte samtidig administrering av alkoholhaltiga drycker eller läkemedel och Fentanyl Sandoz.

Användning av Fentanyl Sandoz rekommenderas inte till patienter som fått monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare) de senaste 14 dagarna eftersom allvarlig och oförutsägbar potentiering av MAO-hämmare har rapporterats med opioidanalgetika.

Samtidig användning av partiella opioidagonister/antagonister (t.ex. buprenorfin, nalbufin och pentazocin) rekommenderas inte. De har en hög affinitet till opioidreceptorer med relativt låg egen aktivitet och motverkar därför delvis den analgetiska effekten hos fentanyl och kan inducera utsättningssymptom hos opioidberoende patienter.

Serotonerga läkemedel

Samtidig administrering av fentanyl med ett serotonergt preparat, t.ex. en selektiv serotoninåterupptagshämmare (SSRI), en selektiv serotonin-noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) eller en monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare), kan öka risken för serotonergt syndrom, ett eventuellt livshotande tillstånd.

Sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller relaterade läkemedel

Samtidig användning av opioider med sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller relaterade läkemedel ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och dödsfall på grund av additiv CNS-depressiv effekt. Dosen och varaktigheten av samtidig användning ska begränsas (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Säkerheten hos fentanyl vid användning under graviditet har ej fastställts. Fentanyl skall endast användas under graviditet i de fall det är absolut nödvändigt.

Vid långtidsbehandling under graviditet kan fentanyl orsaka utsättningssymtom hos det nyfödda barnet.

Fentanyl bör ej användas under värkarbete och förlossning (inklusive kejsarsnitt), eftersom fentanyl passerar över placentan och kan orsaka andningsdepression hos fostret eller det nyfödda barnet.

Amning

Fentanyl passerar över i bröstmjölk och kan orsaka sedering och andningsdepression hos det ammade barnet. Fentanyl ska inte användas av ammande kvinnor och amning får återupptas tidigast 5 dagar passerat efter den sista administreringen av fentanyl.

Fertilitet

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter med nedsatt fertilitet hos råttor (se avsnitt 5.3). Risken för människor är okänd.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier beträffande effekterna på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner har utförts med fentanyl sublinguala resoribletter.

Opioidanalgetika är dock kända för att försämra den mentala eller fysiska förmågan att utföra potentiellt farliga uppgifter som att framföra fordon eller använda maskiner. Patienter bör avrådas från att framföra fordon eller använda maskiner om de drabbas av yrsel eller dåsighet eller upplever dubbelseende eller dimsyn medan de tar Fentanyl Sandoz.

4.8 Biverkningar

De biverkningar som är typiska för opioider kan förväntas med Fentanyl Sandoz; de tenderar att minska i intensitet med fortsatt användning. De allvarligaste potentiella biverkningarna förenade med användning av opioider är andningsdepression (som kan leda till andningsstillestånd), hypotension och chock.

De kliniska prövningarna med fentanyl sublinguala resoribletter var utformade för att utvärdera säkerhet och effekt vid behandling av genombrottssmärta hos cancerpatienter; alla patienter tog samtidigt opioider, såsom depotmorfin, depotoxikodon eller transdermalt fentanyl, för ihållande smärta. Det är därför inte möjligt att definitivt separera effekterna av enbart fentanyl sublinguala resoribletter.

De vanligaste observerade biverkningarna av fentanyl sublinguala resoribletter omfattar opioidbiverkningar, såsom illamående, förstoppning, somnolens och huvudvärk.

Sammanfattningstabell över biverkningar med fentanyl sublinguala resoribletter och/eller andra föreningar som innehåller fentanyl

Följande biverkningar har rapporterats med fentanyl sublinguala resoribletter **och/eller andra föreningar som innehåller fentanyl** under kliniska studier och efter godkännandet för försäljning.

De är listade nedan, ordnade efter organsystemklass och frekvens (mycket vanliga $\geq 1/10$; vanliga $\geq 1/100$ till $< 1/10$; mindre vanliga $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$; ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Organsystemklass	Biverkningar efter frekvens			
	Mycket vanliga $\geq 1/10$	Vanliga $\geq 1/100, < 1/10$	Mindre vanliga $\geq 1/1\ 000, < 1/100$	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Immunsystemet			Överkänslighet	
Metabolism och nutrition			Anorexi Minskad aptit	
Psykiska störningar			Depression Paranoia Förvirringstillstånd Desorientering Förändringar i mental status Ångest Euforisk sinnesstämning Dysfori Känslomässig labilitet Koncentrations-svårigheter Insomnia	Hallucinationer Läkemedelsberoende** Läkemedelsmissbruk Delirium

Organsystemklass	Biverkningar efter frekvens			
	Mycket vanliga ≥1/10	Vanliga ≥1/100, <1/10	Mindre vanliga ≥1/1 000, <1/100	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Centrala och perifera nervsystemet		Yrsel Huvudvärk Somnolens	Amnesi Parosmi Dysgeusi Tremor Letargi Hypestesi Sömnrubbing	Kramp Nedsatt medvetandegrad Medvetlöshet
Ögon			Dimsyn	
Hjärtat			Takykardi Bradykardi	
Blodkärl			Hypotoni	
Andningsvägar, bröstorg och medias tinum		Dyspné	Orofaryngeal smärta Trånghets känsla i strupen	Andnings-depression
Magtarmkanalen	Illamående	Stomatit Kräkningar Förstoppning Muntorrhet	Sår i munnen Sår i tandköttet Sår på läpparna Försämrad magsäckstömning Buksmärta Dyspepsi Magbesvär Tungförändringar Aftös stomatit	Svullen tunga Diarré
Hud och subkutan vävnad		Hyperhidros	Hudlesion Utslag Allergisk pruritus Pruritus Nattliga svettningar Ökad tendens att få blåmärken	Urtikaria
Muskuloskeletal systemet och bindväv			Artralgi Muskuloskeletal stelhet Ledstelhet	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Erektill dysfunktion	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället		Trötthet	*Abstinenssymtom Asteni Allmän sjukdomskänsla	Rodnad och värmevallningar Perifert ödem Pyrexia Neonatalt abstinenssyndrom Läkemedelstolerans**
Skada, förgiftning och behandlingskomplikationer			Oavsiktlig överdos	Fall

* symtom på opiatabstinens såsom illamående, kräkning, diarré, ångest, frossa, tremor och svettning har setts vid transmukosalt fentanyl

** se avsnitt ”Beskrivning av valda biverkningar”

Beskrivning av valda biverkningar

Tolerans

Tolerans kan utvecklas vid upprepad användning.

Läkemedelsberoende

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret PB55

00034 FIMEA.

4.9 Överdoser

Symtom och tecken

Symtomen vid en överdosering av fentanyl innebär en förstärkning av de farmakologiska effekterna och den allvarligaste effekten utgörs av en andningsdepression, som kan leda till andningsstillestånd. Fall av Cheyne-Stokes andning har setts vid överdosering av fentanyl, särskilt hos patienter med anamnes på hjärtsvikt. Det är också känt att koma förekommer. Toxisk leukoencefalopati har också observerats vid överdosering av fentanyl.

Behandling

Den omedelbara behandlingen vid en överdosering innefattar borttagande av eventuella kvarvarande Fentanyl Sandoz sublinguala resoribletter ur munnen, fysisk och verbal stimulering av patienten och bedömning av medvetandegraden. Etablera och upprätthåll en öppen luftväg. Vid behov skall en svalg- eller trakealtub sättas på plats, syre administreras och mekanisk ventilation påbörjas. Upprätthåll adekvat kroppstemperatur och vid behov parenteral vätsketillförsel.

Vid behandling av oavsiktlig överdos hos opioidnaiva personer skall naloxon eller andra opioidantagonister användas där detta är kliniskt indicerat och i enlighet med produktresuméerna för dessa läkemedel. Upprepad administrering av opioidantagonist kan erfordras om andningsdepressionen är långvarig.

Försiktighet måste iakttas vid användning av naloxon och andra opioidantagonister för behandling av överdos hos patienter som står på opioidbehandling, eftersom det finns en risk för akut utsättningssyndrom.

Om svår eller ihållande hypotension uppträder, bör man överväga möjligheten av hypovolemi, och tillståndet bör hanteras med lämplig parenteral vätskebehandling.

Muskelstelhet som påverkar andningen har rapporterats med fentanyl och andra opioider. Om detta inträffar kan endotrakeal intubation, assisterad ventilation och administrering av såväl opioidantagonister som muskelrelaxantia erfordras.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Analgetika; Opioider; Fenylpiperidinderivat. ATC-kod: N02AB03.

Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt

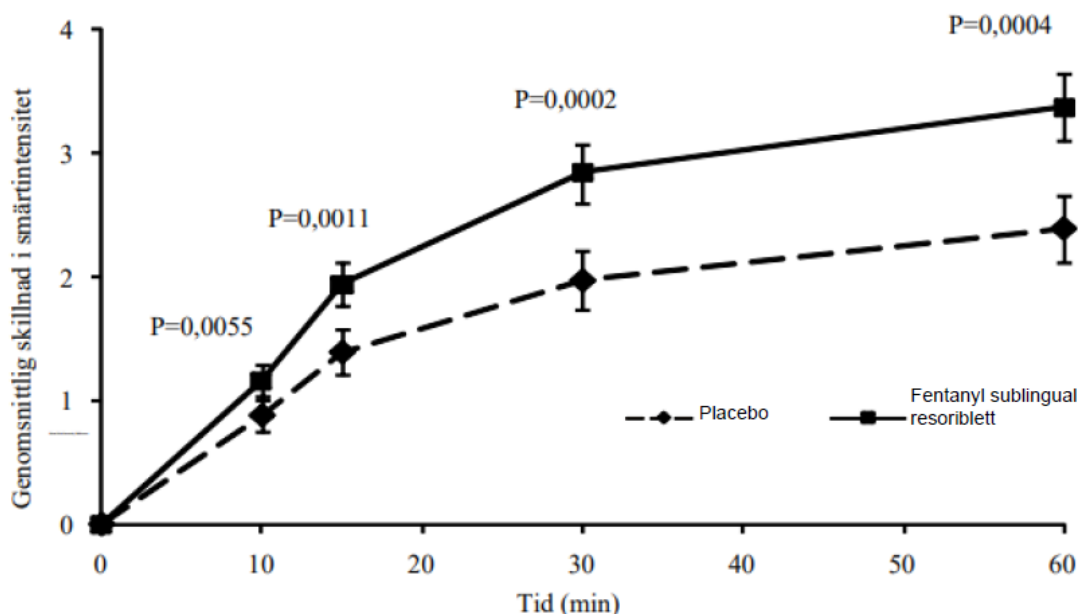
Fentanyl är ett potent μ -opioidanalgetikum med snabbt insättande smärtlindring och kortvarig effekt. Fentanyl är ett ungefär 100 gånger mer potent analgetikum än morfin. De sekundära effekterna av fentanyl på centrala nervsystemet (CNS), och på respiratorisk och gastrointestinal funktion är de typiska för opioidanalgetika och betraktas som klasseffekter. Dessa kan inkludera andningsdespression, bradykardi, hypotermi, förstoppning, mios, fysiskt beroende och eufori.

De analgetiska effekterna av fentanyl är relaterade till blodkoncentrationen av den aktiva substansen; hos opioidnaiva patienter ligger de lägsta serumkoncentrationerna med analgetisk effekt i området 0,3–1,2 ng/ml, medan blodkoncentrationer på 10–20 ng/ml ger kirurgisk anestesi och djup andningsdepression.

Klinisk effekt och säkerhet

Hos patienter med kronisk cancersmärta som står på stabila underhållsdoser av opioider, sågs statistiskt signifikant förbättring med avseende på skillnad i smärtintensitet för fentanyl sublinguala resoribletter jämfört med placebo med början 10 minuter efter administration och framåt (se figur 1 nedan) med ett signifikant lägre behov av annan anfallskuiperande behandling.

Figur 1 Genomsnittlig skillnad i smärtintensitet från baslinjen (\pm SE) för fentanyl sublingual resoriblett jämfört med placebo (mätt med en 0–10-gradig Likert-skala)



Fentanyl sublingual resoribletters säkerhet och effekt har utvärderats hos patienter som tagit läkemedlet i början av en episod med genombrottssmärta. Profylaktisk användning av fentanyl sublinguala resoribletter inför förutsägbara smärtepisoder undersöktes inte vid de kliniska prövningarna.

Fentanyl ger, liksom alla μ -opioidreceptoragonister, en dosberoende andningsdepression. Denna risk är högre hos opioidnaiva patienter än hos patienter som lider av svår smärta eller står på kronisk

opioidbehandling. Långtidsbehandling med opioider leder vanligen till utveckling av tolerans mot de sekundära effekterna.

Även om opioider generellt ökar tonus hos den glatta muskulaturen i urinvägarna, tenderar nettoeffekten att variera, så att man i vissa fall får urinrängningar, i andra fall svårighet att urinera.

Opioider ökar tonus och minskar de propulsiva kontraktionerna hos den glatta muskulaturen i magtarmkanalen. Detta leder till en förlängd passagetid genom magtarmkanalen, vilket kan vara orsaken till den obstiperande effekten hos fentanyl.

Opioider kan påverka hypotalamus-hypofys-binjure- eller -gonadaxlarna. Några av de förändringar som kan ses är förhöjt serumprolaktin och lägre nivåer av kortisol och testosteron i plasma, vilket kan ge upphov till kliniska tecken och symtom.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Fentanyl är en starkt lipofil läkemedelssubstans som absorberas mycket snabbt genom munslemhinnan och långsammare genom magtarmkanalen. Peroralt administrerat fentanyl har en markant hepatisk och intestinal första passage-effekt.

Absorption

Fentanyl Sandoz är en snabblöslig resorbiblerbar beredning. Fentanyl Sandoz absorberas snabbt under cirka 30 minuter efter administrering. Den absoluta biotillgängligheten för Fentanyl Sandoz har beräknats till 54 %. Den genomsnittliga maximala plasmakoncentrationen av fentanyl ligger i intervallet från 0,2 till 1,3 ng/ml (efter administrering av 100 till 800 µg Fentanyl Sandoz) och uppnås efter 22,5 till 240 minuter.

Distribution

Cirka 80–85 % av fentanylet är bundet till plasmaproteiner, främst α 1-glykoprotein och i lägre grad albumin och lipoprotein. Distributionsvolymen för fentanyl vid steady state är cirka 3–6 l/kg.

Metabolism

Fentanyl metaboliseras främst via CYP3A4 till ett antal farmakologiskt inaktiva metaboliter, inklusive norfentanyl. Inom 72 timmar efter en intravenös fentanyladministrering utsöndras cirka 75 % av dosen i urinen, främst som metaboliter, och mindre än 10 % av dosen som oförändrad läkemedelssubstans. Cirka 9 % av dosen återfinns i faeces, främst som metaboliter.

Eliminering

Totalt plasmaclearance för fentanyl är cirka 0,5 l/h/kg.

Efter administrering av Fentanyl Sandoz är den huvudsakliga eliminationshalveringstiden för fentanyl cirka 7 timmar (intervall 3–12,5 timmar) och den terminala halveringstiden cirka 20 timmar (intervall 11,5–25 timmar).

Linjäritet/icke-linjäritet

Farmakokinetiken för Fentanyl Sandoz har visats vara dosproportionell inom dosområdet 100–800 µg. Farmakokinetiska studier har visat att flera tabletter är bioekvivalenta med enstaka tabletter i motsvarande dos.

Nedsatt njur/leverfunktion

Nedsatt lever- eller njurfunktion kan leda till förhöjda serumkoncentrationer. Äldre, kakektiska eller patienter med nedsatt allmäntillstånd kan ha en lägre fentanylclearance, vilket kan leda till en förlängd terminal halveringstid för substansen (se avsnitt 4.2 och 4.4).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Data för säkerhetsfarmakologi och toxicitet vid upprepad dosering visar inte några särskilda risker för människa, som inte redan täcks av andra avsnitt i denna produktresumé. Djurstudier har visat nedsatt fertilitet och ökad dödlighet hos råttfoster. Inga teratogena effekter har dock påvisats.

Mutagenicitetstestning på bakterier och på gnagare gav negativa resultat. Liksom andra opioider uppvisade fentanyl mutagena effekter *in vitro* på däggdjursceller. En mutagen risk förefaller osannolik vid terapeutisk användning, eftersom effekterna endast inducerades av mycket höga koncentrationer.

Karcinogenicitetsstudier (26 veckor, dermal, ”alternative bioassay” på Tg.AC transgena möss; 2 års subkutan karcinogenicitetsstudie på råttor) med fentanyl visade inga fynd med onkogen potential. Bedömning av bilder av hjärnan från karcinogenicitetsstudien på råttor visade hjärnlesioner på djur som fått höga doser av fentanylcitrat. Relevansen av dessa fynd för människor är okänd.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol (E 421)
Mikrokristallin cellulosa
Kolloidal kiseldioxid
Kroskarmellosnatrium
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.
Förvaras i blistret i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Fentanyl Sandoz sublinguala resoribletter är förpackade i barnsäker perforerade endosblister (PA/Al/PVC//Al/PET) som är förpackad i en kartong.

Förpackningsstorlekar:
10 x 1 och 30 x 1 sublinguala resoribletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion <och övrig hantering>

Avfall skall kasseras på ett säkert sätt. Patienter/vårdgivare skall uppmanas att lämna tillbaka eventuellt oanvänt läkemedel till apoteket, där det skall kasseras i enlighet med nationella och lokala regelverk. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Köpenhamn S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Fentanyl Sandoz 100 mikrog: 37905
Fentanyl Sandoz 200 mikrog: 37906
Fentanyl Sandoz 300 mikrog: 37907
Fentanyl Sandoz 400 mikrog: 37908
Fentanyl Sandoz 600 mikrog: 37909
Fentanyl Sandoz 800 mikrog: 37910

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

01.10.2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

29.07.2024