

PŘÍLOHA I

**SEZNAM NÁZVŮ LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, LÉKOVÉ FORMY, KONCENTRACE,
ZPŮSOB PODÁNÍ, ŽADATELÉ A DRŽITELÉ ROZHODNUTÍ O REGISTRACI V
ČLENSKÝCH STÁTECH**

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Žadatel</u>	<u>(Smyšlený) název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>	<u>Obsah (koncentrace)</u>
Německo	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Německo		Fentanyl- ratiopharm 25 µg/h TTS	25 µg/h	transdermální náplast	transdermální podání	4,125 mg/7,5 cm ² uvolňuje 25 µg fentanylu za hodinu
Německo	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Německo		Fentanyl- ratiopharm 50 µg/h TTS	50 µg/h	transdermální náplast	transdermální podání	8,25 mg/15 cm ² uvolňuje 50 µg fentanylu za hodinu
Německo	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Německo		Fentanyl- ratiopharm 75 µg/h TTS	75 µg/h	transdermální náplast	transdermální podání	12,375 mg/22,5 cm ² uvolňuje 75 µg fentanylu za hodinu
Německo	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Německo		Fentanyl- ratiopharm 100 µg/h TTS	100 µg/h	transdermální náplast	transdermální podání	16,5 mg/30 cm ² uvolňuje 100 µg fentanylu za hodinu
Rakousko		ratiopharm Arzneimittel Vertriebs- GmbH Albert-Schweitzer- Gasse 3, 1140 WIEN, Rakousko	Fenturogenox 25 µg/h - transdermales Matrixpflaster	25 µg/h	transdermální náplast	transdermální podání	4,125 mg/7,5 cm ² uvolňuje 25 µg fentanylu za hodinu
Rakousko		ratiopharm Arzneimittel Vertriebs- GmbH Albert-Schweitzer- Gasse 3, 1140 WIEN, Rakousko	Fenturogenox 50 µg/h - transdermales Matrixpflaster	50 µg/h	transdermální náplast	transdermální podání	8,25 mg/15 cm ² uvolňuje 50 µg fentanylu za hodinu
Rakousko		ratiopharm Arzneimittel Vertriebs- GmbH Albert-Schweitzer- Gasse 3, 1140 WIEN, Rakousko	Fenturogenox 75 µg/h - transdermales Matrixpflaster	75 µg/h	transdermální náplast	transdermální podání	12,375 mg/22,5 cm ² uvolňuje 75 µg fentanylu za hodinu
Rakousko		ratiopharm	Fenturogenox	100 µg/h	transdermální	transdermální podání	16,5 mg/30 cm ²

	Arzneimittel Vertriebs-GmbH Albert-Schweitzer-Gasse 3, 1140 WIEN, Rakousko	100 µg/h - transdermales Matrixpflaster		náplast		uvolňuje 100 µg fentanylu za hodinu
Francie	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Německo	Fentanyl-ratio 25 µg/h, dispositif transdermique	25 µg/h	transdermální náplast	transdermální podání	4,125 mg/7,5 cm ² uvolňuje 25 µg fentanylu za hodinu
Francie	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Německo	Fentanyl-ratio 50 µg/h, dispositif transdermique	50 µg/h	transdermální náplast	transdermální podání	8,25 mg/15 cm ² uvolňuje 50 µg fentanylu za hodinu
Francie	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Německo	Fentanyl-ratio 75 µg/h, dispositif transdermique	75 µg/h	transdermální náplast	transdermální podání	12,375 mg/22,5 cm ² uvolňuje 75 µg fentanylu za hodinu
Francie	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Německo	Fentanyl-ratio 100 µg/h, dispositif transdermique	100 µg/h	transdermální náplast	transdermální podání	16,5 mg/30 cm ² uvolňuje 100 µg fentanylu za hodinu
Nizozemsko	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Německo	Fentanyl ratiopharm 25, pleister voor transdermaal gebruik 25 µg/uur	25 µg/h	transdermální náplast	transdermální podání	4,125 mg/7,5 cm ² uvolňuje 25 µg fentanylu za hodinu
Nizozemsko	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Německo	Fentanyl ratiopharm 50, pleister voor transdermaal gebruik 50 µg/uur	50 µg/h	transdermální náplast	transdermální podání	8,25 mg/15 cm ² uvolňuje 50 µg fentanylu za hodinu
Nizozemsko	ratiopharm GmbH	Fentanyl	75 µg/h	transdermální	transdermální podání	12,375 mg/22,5 cm ²

		Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Německo	ratiopharm 75, pleister voor transdermaal gebruik 75 µg/uur		náplast		uvolňuje 75 µg fentanylu za hodinu
Nizozemsko		ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Německo	Fentanyl 100 µg/h ratiopharm 100, pleister voor transdermaal gebruik 100 µg/uur	100 µg/h	transdermální náplast	transdermální podání	16,5 mg/30 cm ² uvolňuje 100 µg fentanylu za hodinu
Španělsko	ratiopharm España, S.A. Avenida de Burgos 16D, 5º Planta, 28036 Madrid, Španělsko		Fentanilo Matrix 25 µg/h ratiomed 25 microgramos/h parches transdémicos EFG	25 µg/h	transdermální náplast	transdermální podání	4,125 mg/7,5 cm ² uvolňuje 25 µg fentanylu za hodinu
Španělsko	ratiopharm España, S.A. Avenida de Burgos 16D, 5º Planta, 28036 Madrid, Španělsko		Fentanilo Matrix 50 µg/h ratiomed 50 microgramos/h parches transdémicos EFG	50 µg/h	transdermální náplast	transdermální podání	8,25 mg/15 cm ² uvolňuje 50 µg fentanylu za hodinu
Španělsko	ratiopharm España, S.A. Avenida de Burgos 16D, 5º Planta, 28036 Madrid, Španělsko		Fentanilo Matrix 75 µg/h ratiomed 75 microgramos/h parches transdémicos EFG	75 µg/h	transdermální náplast	transdermální podání	12,375 mg/22,5 cm ² uvolňuje 75 µg fentanylu za hodinu
Španělsko	ratiopharm España, S.A. Avenida de Burgos 16D, 5º Planta, 28036 Madrid, Španělsko		Fentanilo Matrix 100 µg/h ratiomed 100 microgramos/h parches transdémicos	100 µg/h	transdermální náplast	transdermální podání	16,5 mg/30 cm ² uvolňuje 100 µg fentanylu za hodinu

Velká Británie	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Německo	EFG Ribofen 25 microgram/hr Transdermal patch (pending)	25 µg/h	transdermální náplast	transdermální podání	4,125 mg/7,5 cm ² uvolňuje 25 µg fentanylu za hodinu
Velká Británie	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Německo	Ribofen 50 microgram/hr Transdermal patch (pending)	50 µg/h	transdermální náplast	transdermální podání	8,25 mg/15 cm ² uvolňuje 50 µg fentanylu za hodinu
Velká Británie	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Německo	Ribofen 75 microgram/hr Transdermal patch (pending)	75 µg/h	transdermální náplast	transdermální podání	12,375 mg/22,5 cm ² uvolňuje 75 µg fentanylu za hodinu
Velká Británie	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Německo	Ribofen 100 microgram/hr Transdermal patch (pending)	100 µg/h	transdermální náplast	transdermální podání	16,5 mg/30 cm ² uvolňuje 100 µg fentanylu za hodinu

PŘÍLOHA II

**VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ POTŘEBNÝCH ÚPRAV V SOUHRNECH ÚDAJŮ O
PŘÍPRAVKU, OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÝCH INFORMACÍCH
PŘEDKLÁDANÉ EVROPSKOU AGENTUROU
PRO LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY**

VĚDECKÉ ZÁVĚRY

CELKOVÝ PŘEHLED VĚDECKÉHO HODNOCENÍ PŘÍPRAVKU FENTANYL-RATIOPHARM A PŘÍPRAVKŮ SOUVISEJÍCÍCH NÁZVŮ (VIZ PŘÍLOHA I)

Sporné body, které vedly k zahájení tohoto posuzovacího postupu podle čl. 29 odst. 4 směrnice 2001/83/ES, se týkaly:

- 1- Terapeutické indikace, která měla být rozšířena o pacienty bez nádorového onemocnění trpící silnou chronickou bolestí
- 2- Výběru srovnávacích tabulek, které měly být uvedeny v souhrnu údajů o přípravku (Summary of product characteristics, SPC)
- 3- Otázky, zda má být kojení a podávání přípravku současně s částečnými opioidovými agonisty kontraindikováno
- 4- Studií bioekvivalence, které jsou zapotřebí pro prokázání ekvivalence s referenčním produktem

Pokud jde o *terapeutickou indikaci*, držitel rozhodnutí o registraci (Marketing Authorisation Holder, MAH) předložil vědeckou zprávu, která shrnuje publikace týkající se léčby chronické bolesti u nenádorového onemocnění pomocí silných opioidů, zejména transdermálně podávaného fentanylu. Výbor pro humánní léčivé přípravky (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) připustil, že přes kontroverzní údaje z literatury ohledně účinnosti a bezpečnosti transdermálně podávaného fentanylu při léčbě chronické bolesti u nenádorového onemocnění za určitých specifických okolností mohou být silné opioidy při léčbě tohoto stavu prospěšné. V této souvislosti CHMP akceptoval indikaci „silná chronická bolest, kterou lze přiměřeně zvládnout pouze opioidovými analgetiky“.

Výbor CHMP doporučil do oddílu 4.4 v SPC doplnit následující větu: „Při chronické bolesti u nenádorového onemocnění je vhodnější zahájit léčbu silnými opioidy s okamžitým uvolňováním (např. morfinem) a fentanyl aplikovaný transdermální náplastí předepsat až po stanovení účinnosti a optimálního dávkování silného opioidu.“

Pokud jde o *srovnávací dávková schémata*, která jsou uvedena v SPC pro přepočítání ekvianalgetických dávek orálně podávaného morfinu a transdermálně podávaného fentanylu, výbor CHMP je na základě dostupných dat toho názoru, že v SPC by měly být uvedeny obě tabulky (viz oddíl 4.2): srovnávací schéma pro konzervativní léčbu (150:1), uvedené v současném souhrnu údajů o přípravku Fentanyl ratiopharm a určené pro pacienty, kteří vyžadují střídání opioidů, a srovnávací schéma 100:1 (Donnerova tabulka) pro pacienty se stabilní a dobře snášenou léčbou opioidy.

Pokud jde o *kojení*, oddíl 4.6 navrhovaného SPC zní takto:

„Fentanyl se vylučuje do mateřského mléka a u kojence může způsobit sedaci a dechový útlum. Kojení by proto mělo být přerušeno po dobu nejméně 72 hodin po odstranění transdermální náplasti fentanylu“.

To znamená, že je možné přípravek použít u kojících matek, kojení však musí být přerušeno během používání fentanylových náplastí a po dobu 72 hodin po jejich odstranění.

Jelikož přiměřené zvládnání bolesti u matky je důležité, výbor CHMP souhlasí v souladu s „pokynem pro souhrn údajů o přípravku“ s tím, aby byl navrhovaný text ponechán v oddíle 4.6 a aby nebyl zařazen mezi kontraindikace.

Výbor CHMP navíc doporučuje do oddílu 4.4 SPC doplnit následující informaci:

....

Kojení

Fentanyl se vylučuje do mateřského mléka, proto by kojení mělo být během léčby fentanylem přerušeno (viz také oddíl 4.6)

....

Pokud jde o *podávání současně s jinými opioidy*, je potvrzeno, že riziko kombinace fentanylu se smíšeným agonistou/antagonistou, jako například s buprenorfinem, nalbufinem či pentazocinem

spočívá v první řadě ve snížení analgetického efektu v důsledku kompetitivních antagonistických účinků a v druhé řadě v navození abstinenčního syndromu, který taktéž představuje závažnou zdravotní komplikaci.

Avšak z klinického hlediska se jedná o méně závažné riziko u pacientů, kteří se podrobují léčbě bolesti fentanylem podávaným transdermálně v průměrných dávkách. Nejsou rovněž k dispozici žádná klinická data, která by prokazovala abstinenční příznaky u pacientů léčených fentanylem podávaným transdermálně po předchozí injekci buprenorfinu.

Proto výbor CHMP doporučuje, aby v souladu s výše uvedeným pokynem byl tento aspekt zmíněn v oddíle 4.5 SPC s odkazem na oddíl 4.4, nikoli jako kontraindikace, ale raději ve znění „současné používání se nedoporučuje“.

Nakonec pokud jde *prokázání bioekvivalence*, diskuse se týkala odklonu od pokynu „Pokyn pro léčivé formy s modifikovaným uvolňováním podávané orálně a transdermálně: část II: farmakokinetické a klinické hodnocení - (CPMP/EWP/280/96)“. Byla projednána potřeba provedení studie bioekvivalence s nejvyšší silou přípravku a validní opakované studie.

Bylo zpochybněno prokázání bioekvivalence u nejnižší síly přípravku, jelikož výsledky svědčí pro vyšší počáteční dávku u referenční rezervoárové náplasti (vzhledem k testované náplasti) a doložena je nižší konečná dávka (při ukončení aplikace náplasti). Rozdíly mezi maximální a minimální plazmatickou koncentrací jsou větší u referenčního přípravku a nejsou příliš výrazné. Výbor CHMP má za to, že byla splněna kritéria pokynu pro transdermální léčivé formy - CPMP/EWP/280/96- (tj. přesná proporcionalita složení a přijatelný *in vitro* test uvolňování), a to jak u transdermální náplasti přípravku fentanyl ratiopharm, tak i u referenčního léčivého přípravku. Navíc studie s použitím nejvyšší dávky (100 µg/h) by byla proveditelná pouze na jednotkách intenzivní péče a za současného podávání antagonistů opioidů (naltrexon), aby se zabránilo život ohrožujícím vedlejším účinkům. Proto vzhledem k etickým a bezpečnostním důvodům by bylo provedení studií s nejvyšší silou přípravku sporné, jestliže všechny potřebné informace lze odvodit ze studií s nižší silou přípravku v náplasti. Podle obecného pravidla platného v Evropské unii by v případě nutnosti provést takovou studii byla doporučena síla přípravku 50 µg/h.

Biostatistické hodnocení opakované studie s podáním jediné dávky (která by však neprokázala bioekvivalenci) by bylo možné považovat za vhodné k hodnocení variability mezi jednotlivci a k stanovení vlivu biofarmaceutického účinku ve vztahu k různým mechanismům uvolňování (rezervoár versus matrix).

Výbor CHMP se domnívá, že bioekvivalence mezi testovaným a referenčním léčivým přípravkem byla dostatečně charakterizována ve dvou studiích (s podáním jedné dávky a více dávek), které byly provedeny se sníženou velikostí náplasti (7,5 cm²). Malé pozorované rozdíly nejsou považovány za klinicky významné a naznačují, že přípravek Fentanyl ratiopharm má poněkud výrazněji prodloužený profil uvolňování, který však lze očekávat u náplasti matrixového typu ve srovnání s rezervoárovou náplastí.

Konečně jelikož přípravek Fentanyl ratiopharm je matrixovou náplastí, u které je uvolňování proporcionalní vzhledem k velikosti povrchu náplasti, očekává se dávková proporcionalita a studie bioekvivalence s nejvyšší silou přípravku ani další opakovaná studie se nepovažuje za nutnou.

ZDŮVODNĚNÍ POTŘEBNÝCH ÚPRAV V SOUHRNU ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU, OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÝCH INFORMACÍCH

S ohledem na

- to, že předmětem posuzovací procedury bylo potenciální ohrožení zdraví veřejnosti vzhledem k rozšíření klinické indikace;
- prokázání bioekvivalence s referenčním produktem
- a harmonizaci Souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalových informacích;

na základě dokumentace předložené držitelem rozhodnutí o registraci a vědecké diskuse v rámci výboru,

výbor CHMP doporučil vydat rozhodnutí o registraci přípravku a schválit změnu souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalových informací uvedených v příloze III, pro Fentanyl-ratiopharm a přípravky souvisejících názvů (viz příloha I).

PŘÍLOHA III
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU,
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Fentanyl-ratiopharm 25 µg/h TTS a další názvy (viz Příloha 1)

[viz Příloha I- doplní se národní údaje]

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 transdermální náplast uvolňuje 25 mikrogramů fentanylu za hodinu. Náplast s plochou 7,5 cm² obsahuje 4,125 mg fentanylu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Transdermální náplast.

Průhledná bezbarvá náplast s modrým potiskem na krycí folii: „fentanyl 25µg/h“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek je určen pro léčbu silné chronické bolesti, která může být adekvátně zvládnuta pouze opioidními analgetiky.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování je individuální a je založeno na předchozím podávání opioidních analgetik. Je třeba též zvážit:

- možný vývoj tolerance,
- celkový stav a zdravotní stav pacienta,
- stupeň závažnosti poruchy.

Požadovaná dávka fentanylu se stanovuje individuálně a měla by být pravidelně kontrolována po každém podání.

Stanovení počáteční dávky u pacientů, kteří dostávají léčbu opioidy poprvé

Pro počáteční léčbu by měly být použity náplasti, které uvolňují 12,5 mikrogramů/h. U starších nebo oslabených se nedoporučuje začínat léčbu opioidy přípravkem *Fentanyl-ratiopharm* vzhledem ke známé přecitlivělosti těchto pacientů na léčbu opioidy. V těchto případech se upřednostňuje začít léčbu nízkými dávkami morfia s rychlým uvolňováním a *Fentanyl-ratiopharm* předepsat po stanovení optimální dávky.

Převedení z jiných silných opioidů

Při změně z jiných perorálně nebo parenterálně podávaných opioidů na fentanylové transdermální náplasti by měla být počáteční dávka stanovena podle následujícího doporučení:

1. Mělo by se stanovit množství analgetik požadovaných během posledních 24 hodin.
2. Stanovené množství by mělo být převedeno na odpovídající dávku morfinu podaného perorálně podle Tabulky 1.
3. Odpovídající dávka fentanylu by měla být stanovena následovně:
 - a) pomocí Tabulky 2 u pacientů, kteří potřebují změnu léčby opioidy (konverzní poměr perorálního morfinu k transdermálnímu fentanylu odpovídá 150:1),

b) pomocí Tabulky 3 pro pacienty, kteří jsou stabilizováni a dobře tolerují léčbu opioidy (konverzní poměr perorálního morfinu k transdermálnímu fentanylů odpovídá 100:1).

Tabulka 1. Ekvianalgetická konverze účinnosti

Všechny dávky uvedené v tabulce jsou analgetickým účinkem ekvivalentní dávce 10 mg morfinu podaného parenterálně.

Léčivá látka	Ekvianalgetické dávky (mg)	
	Parenterálně (i.m.)	Perorálně
Morfin	10	30-40
Hydromorfon	1,5	7,5
Oxykodon	10-15	20-30
Methadon	10	20
Levorfanol	2	4
Oxymorfin	1	10 (rektálně)
Diamorfin	5	60
Pethidin	75	-
Kodein	-	200
Buprenorfin	0,4	0,8 (sublingválně)
Ketobemidon	10	20-30

Tabulka 2: Doporučená počáteční dávka transdermálního fentanylů stanovená na základě perorální denní dávky morfinu (pro pacienty, kteří potřebují změnu léčby opioidy):

Perorální dávka morfinu (mg/24 h)	→ Dávka fentanylů transdermálně (mikrogram/h)
< 44	12,5
45-134	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

Tabulka 3: Doporučená počáteční dávka transdermálního fentanylů stanovená na základě perorální denní dávky morfinu (pro pacienty, kteří jsou stabilizováni a dobře tolerují léčbu opioidy):

Perorální dávka morfinu (mg/24 h)	Dávka fentanylů transdermálně (mikrogram/h)
< 60	12,5
60-89	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

Kombinací několika transdermálních náplastí je možné dosáhnout uvolnění většího množství fentanylu než je 100 mikrogramů/hodina (viz tabulka).

První hodnocení maximálního analgetického účinku přípravku *Fentanyl-ratiopharm* by nemělo být provedeno dříve než za 24 hodin po přiložení náplasti. Je to proto, že koncentrace fentanylu v séru se zvyšuje postupně během prvních 24 hodin po přiložení náplasti. Prvních 12 hodin po změně léčby na *Fentanyl-ratiopharm* pacient dále dostává předchozí analgetikum ve stejné dávce; během dalších 12 hodin je toto analgetikum podáváno podle potřeby.

Titrace dávky a udržovací léčba

Náplast by měla být vyměněna vždy za 72 hodin. Dávka by měla být individuálně titrována až do dosažení analgetické účinnosti. U pacientů, u nichž došlo k výraznému poklesu v období 48-72 hodin po aplikaci, výměnu fentanylové náplasti je třeba provést za 48 hodin.

K dispozici jsou náplasti uvolňující 12,5 mikrogramů/hodina, které jsou vhodné pro titraci dávky v oblasti nízkého dávkování. Pokud není analgezie na konci prvního aplikačního období dostatečná, dávka může být po 3 dnech zvýšena, dokud není dosaženo požadovaného účinku pro každého pacienta. Další úprava dávkování by měla normálně spočívat ve zvýšení o 25 mikrogramů/hodinu, i když je třeba vzít v úvahu doplňující analgetické požadavky a charakter bolesti u pacienta. Pacienti mohou požadovat k potlačení bolesti pravidelné doplňující dávky krátce působícího analgetika. Doplňující nebo alternativní metody analgezie nebo podání jiných opioidů by mělo být zváženo, když dávka přípravku *Fentanyl-ratiopharm* přesáhne dávku 300 mikrogramů/hodina.

Při změně z dlouhodobé léčby morfinem na *Fentanyl-ratiopharm* byly pozorovány příznaky z vysazení, i když analgetická účinnost byla dostačující. Když se objeví příznaky z vysazení, doporučuje se léčit je nízkými dávkami krátkodobě působícího morfinu.

Změna nebo ukončení terapie

Pokud je nezbytné léčbu náplastmi ukončit, jakákoliv náhrada jinými opioidy musí být postupná, je třeba začít nízkými dávkami a pomalu dávky zvyšovat. Je to proto, že hladina fentanylu klesá po odstranění náplasti postupně; trvá alespoň 17 hodin než hladina fentanylu klesne na 50%. Obecně platí, že ukončení léčby opioidy musí být postupné, aby se předešlo vzniku příznaků z vysazení (nauzea, zvracení, průjem, úzkost a svalový třes). Tabulky 2 a 3 by se neměly používat při přechodu z léčby fentanylovou transdermální náplastí na léčbu morfinem.

Způsob podání

Ihned po vyjmutí z obalu a odstranění ochranné fólie se transdermální náplast přiloží na kůži horní části těla, kde není ochlupení (hrudník, záda, horní část paže). Pokud je třeba ochlupení odstranit, je lépe použít k odstranění nůžky než holení.

Před aplikací je třeba kůži pečlivě omýt čistou vodou (bez mycích prostředků) a pečlivě osušit. Transdermální náplast se pak přilepí pomocí lehkého tlaku dlaně ruky po dobu asi 30 vteřin. Na kůži, kam se náplast přikládá, by neměly být mikroléze (např. způsobené iradiací nebo holením) a podráždění kůže.

Protože transdermální náplast je chráněna zevní krycí fólií odolnou proti vodě, může se nosit i při sprchování.

Někdy je třeba upravit adhezi náplasti.

Jestliže se dávky progresivně zvyšují, plocha aktivního povrchu náplasti může dosáhnout hodnoty, kdy již není možné další zvýšení dávky.

Délka podávání

Náplast by měla být vyměněna po 72 hodinách. Pokud je nezbytné v individuálních případech vyměnit náplast dříve, změna by neměla být provedena před uplynutím 48 hodin po nalepení, protože by mohlo dojít ke zvýšení průměrných koncentrací fentanylu. Pro každou aplikaci je třeba zvolit novou oblast kůže. Stejně místo pro aplikaci je možné znovu použít nejdříve po 7 dnech. Analgetický účinek může přetrvávat ještě nějakou dobu po odstranění transdermální náplasti.

Pokud po odstranění náplasti zůstanou na kůži její zbytky, je možné je odstranit pomocí mýdla a velkého množství vody. K čištění se nesmí používat alkohol nebo jiná rozpouštědla, protože tato mohou penetrovat kůži v důsledku účinku náplasti.

Použití v pediatrii

Zkušenost s podáváním přípravku dětem do 12 let není dostatečná. Přípravek *Fentanyl-ratiopharm* by se jim neměl podávat.

Starší osoby

Starší pacienti by měli být pečlivě sledováni a v případě nutnosti by dávka měla být snížena (viz body 4.4 a 5.2).

Snížená funkce jater a ledvin

Pacienti se sníženou funkcí jater nebo ledvin by měli být pečlivě sledováni a v případě nutnosti by dávka měla být snížena (viz bod 4.4).

4.3 Kontraindikace

- Přecitlivělost na léčivou látku nebo kteroukoli složku přípravku.
- Akutní pooperační bolest, protože během krátké doby použití není dostatek času na titraci dávky.
- Těžká porucha funkce CNS.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přípravek by měl být používán pouze jako součást komplexní léčby bolesti u pacientů, jejichž stav byl posouzen jak z hlediska medicínského, tak i sociálního a psychologického.

Léčba přípravkem *Fentanyl-ratiopharm* by měla být zahájena zkušeným lékařem, který je seznámen s farmakokinetikou fentanylových náplastí a rizikem závažné hypoventilace.

Pokud se u pacienta vyskytly závažné nežádoucí účinky, měl by být monitorován 24 hodin po odstranění náplasti vzhledem k poločasů fentanylu (viz bod 5.2).

U chronické benigní bolesti může být vhodné začít léčbu silnými opioidy s okamžitým uvolňováním (např. morfinem) a předepsat fentanylové transdermální náplasti až po stanovení účinnosti a optimální dávky silného opioidu.

Transdermální náplasti by se neměly stříhat, protože není dostatek informací o kvalitě, účinnosti a bezpečnosti dělených náplastí.

V případě potřeby vyšších dávek než které odpovídají ekvivalentu 500 mg morfinu, doporučuje se znovu zhodnotit léčbu opioidy.

Nejčastější nežádoucí reakce při podávání obvyklých dávek přípravku jsou ospalost, zmatenost, nauzea, zvracení a zácpa. Z počátku jsou přechodného charakteru, v případě že tyto příznaky přetrvávají, měla by být stanovena jejich příčina. Naproti tomu při pokračování léčby zácpa nepřestává. Všechny tyto účinky je možné očekávat, a proto by se jejich vzniku mělo předcházet, aby léčba byla optimalizovaná, zejména v případě zácpy. Často je třeba korigující léčba (viz. bod 4.8).

Současné užívání s buprenorfinem, nalbufinem a pentazocinem se nedoporučuje (viz bod 4.5)

Odstranění bolesti

Studie ukázaly, že u téměř všech pacientů, bez ohledu na léčbu fentanylovými náplastmi, byla požadována doplňující léčba silnými rychle uvolňujícími léky k odstranění bolesti.

Respirační deprese

Jako u všech účinných opioidů mohou někteří pacienti léčení přípravkem *Fentanyl-ratiopharm* prodělat respirační depresi, a proto by měli být pro tento účinek sledováni. Respirační deprese může přetrvávat po odstranění náplasti. Incidence respirační deprese je vyšší, když se zvyšuje dávka fentanylu. Léčivé látky působící na CNS mohou zhoršovat respirační depresi (viz bod 4.5). U pacientů s respirační depresí by měl být fentanyl používán s opatrností a v nižších dávkách.

Chronické onemocnění plic

Pacienti s chronickou obstruktivní chorobou plic nebo jinou plicní chorobou mohou mít více závažných nežádoucích účinků. U těchto pacientů mohou opioidy snížit respirační úsilí a zvýšit rezistenci dýchacích cest.

Léková závislost

Při opakovaném podávání opioidů se může vyvinout tolerance, fyzická a psychická závislost, ale vzniká zřídka při léčbě nádorové bolesti.

Zvýšený intrakraniální tlak

Fentanyl-ratiopharm by měl být používán s opatrností u pacientů, kteří mohou být zvláště citliví na intrakraniální účinky retence CO₂, jako jsou pacienti s prokázaným zvýšením intrakraniálního tlaku, poruchou vědomí nebo pacienti v kómatu.

Srdeční onemocnění

Opioidy mohou vyvolat hypotenzi, zvláště u pacientů s hypovolémií. Opatrnosti je třeba při léčbě pacientů s hypotenzí a/nebo pacientů s hypovolémií. Fentanyl může způsobit bradykardii. *Fentanyl-ratiopharm* by proto měl být podáván s opatrností u pacientů s bradyarytmiemi.

Snížená funkce jater

Fentanyl je metabolizován v játrech na inaktivní metabolity, u nemocných se zhoršenou funkcí onemocněním jater může být prodloužená eliminace. Pacienti se sníženou funkcí jater by měli být pečlivě sledováni a v případě nutnosti by dávka měla být snížena.

Snížená funkce ledvin

Méně než 10% fentanylu je vylučováno v nezměněné formě ledvinami a na rozdíl od morfinu, nejsou známy aktivní metabolity eliminované ledvinami. Údaje získané při intravenózním podání fentanylu u pacientů s renálním selháním ukázaly, že distribuční objem fentanylu může být změněn dialýzou. To může ovlivnit sérové koncentrace fentanylu. Jestliže pacienti se zhoršenou funkcí ledvin dostávají transdermální náplasti s fentanylem, měli by být pečlivě sledováni pro známky toxicity fentanylu a v případě potřeby by dávka měla být snížena.

Pacienti s horečkou/aplikací zevního tepla

Signifikantní vzestup tělesné teploty může potencionálně zvýšit stupeň absorpce fentanylu. Pacienti, u nichž se objeví teplota, by měli být monitorováni pro výskyt nežádoucích účinků způsobených opioidy. Místo, kam je náplast přiložena, by nemělo být vystaveno působení tepla ze zevních zdrojů, např. ze sauny.

Starší pacienti

Údaje z intravenózních studií s fentanylem naznačují, že starší pacienti mohou mít sníženou clearance a prodloužený poločas. Navíc mohou být starší pacienti citlivější k léčivé látce než mladší pacienti. Nicméně, studie s přípravkem *Fentanyl-ratiopharm* u starších pacientů prokázaly, že farmakokinetika fentanylu se významně neliší od mladých pacientů, ačkoliv koncentrace v séru měli tendenci k vyšším hodnotám. Starší nebo kachektičtí pacienti by měli být pečlivě sledováni a v případě potřeby by jim měla být dávka snížena.

Použití u pediatrických pacientů

Vzhledem k nedostatečné zkušenosti s podáváním u dětí do 12 let by měl být *Fentanyl-ratiopharm* transdermální náplasti podáván u této věkové skupiny pouze po pečlivém zvážení poměru prospěch/riziko.

Kojení

Protože je fentanyl vylučován do mateřského mléka, mělo by být při léčbě přípravkem *Fentanyl-ratiopharm* přerušeno kojení (viz také bod 4.6).

Pacienti s myasthenia gravis

Mohou se objevit ne-epileptické (myo)klonické reakce. Při léčbě pacientů s myasthenia gravis je třeba opatrnosti.

Interakce

Obecně je třeba vyvarovat se kombinaci s deriváty kyseliny barbiturové, buprenorfinem, nalbufinem a pentazocinem (viz bod 4.5).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Je třeba se vyhnout současnému podávání derivátů kyseliny barbiturové, protože by mohl být zvýšen depresivní účinek fentanylu na dýchání.

Současné užívání s buprenorfinem, nalbufinem a pentazocinem se nedoporučuje. Tyto látky mají vysokou afinitu k opioidním receptorům s relativně nízkou intrinsic aktivitou, a proto částečně antagonistují analgetický účinek fentanylu a mohou vyvolat příznaky z vysazení u pacientů závislých na opioidech (viz také bod 4.4).

Současné užívání jiných léků tlumících CNS může způsobit aditivní depresivní účinky a může se objevit hypoventilace, hypotenze a také hluboká sedace nebo kóma. K výše uvedeným lékům, které tlumí CNS patří:

- opioidy,
- anxiolytika a trankvilizéry,
- hypnotika,
- celková anestetika,
- fenothiaziny,
- myorelaxancia kosterních svalů,
- sedativní antihistaminika,
- alkoholické nápoje.

Proto při současném podávání výše uvedených léčivých přípravků a léčivých látek je třeba pacienty sledovat.

MAO-inhibitory zvyšují účinek narkotických analgetik, zejména u pacientů se srdečním selháním. Proto by se fentanyl neměl používat během 14 dnů po ukončení léčby MAO-inhibitory.

Fentanyl, jako léčivá látka s vysokou clearance, je rychle a extenzivně metabolizován enzymovým systémem CYP3A4. Itrakonazol (silný inhibitor CYP3A4) podávaný v denní dávce 200 mg po dobu 4 dnů neměl signifikantní efekt na farmakokinetiku intravenózně podávaného fentanylu.

V individuálních případech však byly pozorovány zvýšené plazmatické koncentrace. Perorální podávání ritonaviru (jednoho z nejsilnějších inhibitorů CYP3A4) vedlo ke snížení clearance intravenózně podávaného fentanylu o 2/3 a zdvojnásobilo jeho poločas. Současné užívání silných inhibitorů CYP3A4 (např. ritonaviru) s transdermálně podávaným fentanylem může mít za následek zvýšené plazmatické koncentrace fentanylu. To může zvýšit nebo prodloužit jak terapeutické účinky tak i nežádoucí účinky, které mohou způsobit závažnou respirační depresi. V takové situaci je třeba věnovat pacientovi zvláštní péči a dle potřeby dohled. Současné podávání ritonaviru nebo jiného silného inhibitoru CYP3A4 s fentanylovými transdermálními náplastmi se nedoporučuje, pokud není pacient pečlivě monitorován.

4.6 Těhotenství a kojení

Bezpečnost fentanylu v těhotenství nebyla stanovena. Studie na laboratorních zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Není známo, zda existuje potenciální riziko u lidí. Fentanyl by proto neměl být používán během těhotenství, pokud to není považováno za absolutně nezbytné.

Dlouhodobá léčba během těhotenství může způsobit příznaky z vysazení u dítěte. Fentanyl by se neměl používat během porodu (včetně císařského řezu), protože fentanyl prochází placentární bariérou a může způsobit respirační depresi u plodu nebo novorozence. Fentanyl je vylučován do mateřského mléka a může způsobit sedaci a nebo respirační depresi u kojence. Kojení by proto mělo být přerušeno během léčby a poté alespoň na dobu 72 hodin po odstranění transdermální náplasti *Fentanyl-ratiopharm* (viz také bod 4.4).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Fentanyl-ratiopharm může mít významný vliv na schopnost řízení a obsluhu strojů. Toto je třeba očekávat zejména na začátku léčby, při změně dávkování a při současném podávání trankvilizérů nebo požívání alkoholu. U pacientů stabilizovaných na určité dávce nemusí být nutně omezena činnost vyžadující zvýšenou pozornost. Proto je třeba, aby se pacienti poradili se svým lékařem, zda mohou řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Následující údaje o frekvenci výskytu jsou použity pro hodnocení nežádoucích účinků: Velmi časté ($\geq 1/10$), Časté ($\geq 1/100, < 1/10$), Méně časté ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$), Vzácné ($1/10\ 000, < 1/1000$), Velmi vzácné ($1/10\ 000$)

Nejzávažnější nežádoucí účinek fentanylu je respirační deprese.

Srdeční poruchy:

Méně časté: tachykardie, bradykardie.
Vzácné: arytmie.

Poruchy nervového systému:

Velmi časté: bolest hlavy, závratě.
Méně časté: tremor, parestézie, poruchy řeči.
Velmi vzácné: ataxie, záchvaty (včetně klonických a grand mal).

Oční poruchy:

Velmi vzácné: amblyopie.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:

Méně časté: dyspnoe, hypoventilace.
Velmi vzácné: respirační deprese, apnoe.

Gastrointestinální poruchy:

Velmi časté: nauzea, zvracení, zácpa.
Časté: xerostomie, dyspepsie.
Méně časté: průjem.
Vzácné: škytavka.
Velmi vzácné: bolestivá plynatost, ileus.

Poruchy ledvin a močových cest:

Méně časté: retence moči.
Velmi vzácné: cystalgie, oligurie.

Poruchy kůže a podkoží:

Velmi časté: pocení, pruritus.
Časté: reakce kůže v místě přilepení náplasti.
Méně časté: exantém, erytém.
Vyrážka, erytém a pruritus obvykle vymizí během jednoho dne po odstranění náplasti.

Cévní poruchy

Méně časté: hypertenze, hypotenze.
Vzácné: vazodilatace.

Celkové a jiné nezařazené poruchy a lokální reakce po podání:

Vzácné: edém, pocit chladu.

Poruchy imunitního systému:

Velmi vzácné: anafylaxe.

Psychiatrické poruchy:

Velmi časté: somnolence.
Časté: sedace, nervozita, ztráta chuti k jídlu.
Méně časté: euforie, amnézie, insomnie, halucinace, agitovanost.
Velmi vzácné: klamné myšlenky, stavy excitovanosti, astenie, deprese, úzkost, zmatenost, sexuální dysfunkce, příznaky z vysazení.

Jiné nežádoucí účinky

Neznámé (nemohou být posouzeny z dostupných údajů): Dlouhodobé užívání fentanylu může vést ke vzniku tolerance, fyzické a psychické závislosti. Po převedení z dříve předepsaných opioidních analgetik na přípravek *Fentanyl-ratiopharm* nebo po náhlém přerušení léčby se mohou u pacientů objevit příznaky z vysazení (např. nauzea, zvracení, průjem, úzkost a třesavka).

4.9 Předávkování

Příznaky při předávkování

Příznaky z předávkování fentanylu jsou dány rozšířením jeho farmakokinetického působení, např. letargie, kóma, respirační deprese s Cheyne-Stokesovým dýcháním a/nebo cyanózou. Dalšími příznaky mohou být hypotermie, snížený svalový tonus, bradykardie, hypotonie. Příznaky toxicity jsou hluboká sedace, ataxie, mióza, křeče a respirační deprese, která je hlavním příznakem.

Léčba předávkování

Pro zvládnutí respirační deprese je třeba okamžitě zahájit protipatření, včetně odstranění náplasti a fyzické i verbální stimulace pacienta. Následně je možné podat specifické antidotum pro opioidy jako je naloxon.

Pro dospělé je doporučená počáteční dávka naloxon hydrochloridu 0,4-2 mg i.v. V případě potřeby je možné tuto dávku podávat opakovaně každé 2 nebo 3 minuty, nebo podávat naloxon v kontinuální infuzi 2 mg v 500 ml isotonického roztoku chloridu sodného (0,9%) nebo v 5% roztoku glukózy (50 mg/ml). Rychlost infuze je třeba upravit podle předchozích bolusových injekcí a individuální odpovědi pacienta. Jestliže není možné intravenózní podání, naloxon hydrochlorid může být podán také intramuskulárně nebo subkutánně. Nástup účinku po intramuskulárním a subkutánním podání bude ve srovnání s intravenózním podáním pomalejší. Intramuskulární podání bude mít oproti intravenóznímu podání prodloužený účinek. Respirační deprese v důsledku předávkování může přetrvávat déle než účinek antagonistů opioidů. Odstranění narkotického efektu může být provázeno náhlou bolestí a uvolněním katecholaminů. Pokud to vyžaduje klinický stav pacienta, je důležitá léčba na jednotce intenzivní péče. Jestliže přetrvává těžká hypotenze, je třeba uvažovat o hypovolémii, která by měla být zvládnuta parenterálním podáním tekutin podle potřeby.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: opioidy, deriváty fenylpiperidinu. ATC kód: N02AB03.

Fentanyl je opioidní analgetikum, které vzájemně reaguje hlavně s μ -receptory. Jeho základní terapeutické účinky jsou analgezie a sedace. Koncentrace fentanylu v séru, které mají minimální analgetický efekt u pacientů, kteří opioidy neužívali, kolísá mezi 0,3-1,5 ng/ml; zvýšený výskyt nežádoucích účinků je pozorován, přesáhnou-li sérové hladiny 2 ng/ml.

Nejnižší účinná koncentrace fentanylu i koncentrace způsobující nežádoucí účinky se budou zvyšovat se vznikem narůstající tolerance. Tendence k vývoji tolerance individuálně značně kolísá.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po podání přípravku *Fentanyl-ratiopharm* se fentanyl kontinuálně vstřebává kůží po dobu 72 hodin. V důsledku polymerové matrix a difúze fentanylu vrstvami kůže zůstává rychlost uvolňování relativně konstantní.

Absorpce

Po prvním podání přípravku *Fentanyl-ratiopharm* se koncentrace fentanylu v séru postupně zvyšují a obvykle se ustálí mezi 12-24 hodinami po podání a pak zůstávají relativně konstantní do konce 72 hodinového aplikačního intervalu. Dosažené koncentrace v séru jsou proporcionální k velikosti fentanylové transdermální náplasti. Po opakovaném podání, kdy každé trvá 72 hodin dosahují koncentrace v séru ustáleného stavu, který je udržován do dalšího podání náplasti stejné velikosti.

Distribuce

Vazba fentanylu na plazmatické proteiny je 84%.

Biotransformace

Fentanyl je metabolizován hlavně v játrech cestou CYP3A4. Hlavní metabolit, norfentanyl, není aktivní.

Eliminace

Při ukončení léčby přípravkem *Fentanyl-ratiopharm* se koncentrace fentanylu snižují postupně, pokles je přibližně 50% během 13-22 hodin u dospělých nebo 22-25 hodin u dětí. Kontinuální absorpce fentanylu z kůže vede k pomalejšímu snižování koncentrace v séru než se pozoruje po intravenózní infuzi.

Přibližně 75% absorbované látky je eliminováno močí hlavně ve formě metabolitů, méně než 10% jako nezměněná látka. Asi 9% dávky je vylučováno v metabolizované formě stolicí.

Farmakokinetika u vybraných skupin

Starší a oslabené osoby mohou mít sníženou clearance fentanylu vedoucí k následnému prodloužení terminálního poločasu. U pacientů s poškozenou funkcí jater nebo ledvin může být clearance fentanylu změněna vzhledem ke změnám plazmatických bílkovin a metabolické clearance vedoucím ke zvýšení koncentrací fentanylu v séru.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Preklinické údaje podložené konvenčními studiemi farmakologické bezpečnosti, toxicity po opakovaných dávkách a genotoxicity neodhalily zvláštní riziko pro lidi.

Studie na zvířatech ukázaly u plodů potkanů sníženou fertilitu a zvýšenou mortalitu. Teratogenní účinky nebyly prokázány.

Dlouhodobé studie na karcinogenitu fentanylu nebyly prováděny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Adhezivní vrstva

Adhezivní polyakrylátová fólie

Krycí fólie

Polypropylénová fólie

Modrý inkoust

Ochranná odnímatelná fólie

Silikonizovaná pegoterátová fólie

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

18 měsíců.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Každá transdermální náplast je vložena do zvláštního sáčku. Kompozitní fólie obsahuje následující vrstvy z vnějšku dovnitř: potahovaný Kraft papír/LDPE/Al/SURLYN (termoplastický kopolymer kyseliny ethylen-methakrylové).

Velikost balení: 3, 5, 10, 20 transdermálních náplastí.
Na trhu nemusí být všechny velikost balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Po použití zůstává v transdermální náplasti ještě značné množství fentanylu. Použité transdermální náplasti je třeba složit lepicí vrstvou dovnitř a zlikvidovat nebo dle možnosti vrátit do lékárny. Veškeré nepoužitelné léčivé přípravky je třeba zlikvidovat nebo vrátit do lékárny.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[viz Příloha I- doplní se národní údaje]

{Název a adresa}

{tel}

{fax}

{e-mail}

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

[doplní se národní údaje]

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

{DD/MM/RRRR}

[doplň se národní údaje]

10. DATUM REVIZE TEXTU

{MM/RRRR}

[doplň se národní údaje]

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Fentanyl-ratiopharm 50 µg/h TTS a další názvy (viz Příloha 1)

[viz Příloha I- doplní se národní údaje]

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 transdermální náplast uvolňuje 50 mikrogramů fentanylu za hodinu. Náplast s plochou 15 cm² obsahuje 8,25 mg fentanylu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Transdermální náplast.

Průhledná bezbarvá náplast s modrým potiskem na krycí folii: „fentanyl 50µg/h“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek je určen pro léčbu silné chronické bolesti, která může být adekvátně zvládnuta pouze opioidními analgetiky.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování je individuální a je založeno na předchozím podávání opioidních analgetik. Je třeba též zvážit:

- možný vývoj tolerance,
- celkový stav a zdravotní stav pacienta,
- stupeň závažnosti poruchy.

Požadovaná dávka fentanylu se stanovuje individuálně a měla by být pravidelně kontrolována po každém podání.

Stanovení počáteční dávky u pacientů, kteří dostávají léčbu opioidy poprvé

Pro počáteční léčbu by měly být použity náplasti, které uvolňují 12,5 mikrogramů/h. U starších nebo oslabených se nedoporučuje začínat léčbu opioidy přípravkem *Fentanyl-ratiopharm* vzhledem ke známé přecitlivělosti těchto pacientů na léčbu opioidy. V těchto případech se upřednostňuje začít léčbu nízkými dávkami morfia s rychlým uvolňováním a *Fentanyl-ratiopharm* předepsat po stanovení optimální dávky.

Převedení z jiných silných opioidů

Při změně z jiných perorálně nebo parenterálně podávaných opioidů na fentanylové transdermální náplasti by měla být počáteční dávka stanovena podle následujícího doporučení:

1. Mělo by se stanovit množství analgetik požadovaných během posledních 24 hodin.
2. Stanovené množství by mělo být převedeno na odpovídající dávku morfinu podaného perorálně podle Tabulky 1.
3. Odpovídající dávka fentanylu by měla být stanovena následovně:
 - a) pomocí Tabulky 2 u pacientů, kteří potřebují změnu léčby opioidy (konverzní poměr perorálního morfinu k transdermálnímu fentanylu odpovídá 150:1),

b) pomocí Tabulky 3 pro pacienty, kteří jsou stabilizováni a dobře tolerují léčbu opioidy (konverzní poměr perorálního morfinu k transdermálnímu fentanylů odpovídá 100:1).

Tabulka 1. Ekvianalgetická konverze účinnosti

Všechny dávky uvedené v tabulce jsou analgetickým účinkem ekvivalentní dávce 10 mg morfinu podaného parenterálně.

Léčivá látka	Ekvianalgetické dávky (mg)	
	Parenterálně (i.m.)	Perorálně
Morfin	10	30-40
Hydromorfon	1,5	7,5
Oxykodon	10-15	20-30
Methadon	10	20
Levorfanol	2	4
Oxymorfin	1	10 (rektálně)
Diamorfin	5	60
Pethidin	75	-
Kodein	-	200
Buprenorfin	0,4	0,8 (sublingválně)
Ketobemidon	10	20-30

Tabulka 2: Doporučená počáteční dávka transdermálního fentanylů stanovená na základě perorální denní dávky morfinu (pro pacienty, kteří potřebují změnu léčby opioidy):

Perorální dávka morfinu (mg/24 h)	→ Dávka fentanylů transdermálně (mikrogram/h)
< 44	12,5
45-134	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

Tabulka 3: Doporučená počáteční dávka transdermálního fentanylů stanovená na základě perorální denní dávky morfinu (pro pacienty, kteří jsou stabilizováni a dobře tolerují léčbu opioidy):

Perorální dávka morfinu (mg/24 h)	Dávka fentanylů transdermálně (mikrogram/h)
< 60	12,5
60-89	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

Kombinací několika transdermálních náplastí je možné dosáhnout uvolnění většího množství fentanylu než je 100 mikrogramů/hodina (viz tabulka).

První hodnocení maximálního analgetického účinku přípravku *Fentanyl-ratiopharm* by nemělo být provedeno dříve než za 24 hodin po přiložení náplasti. Je to proto, že koncentrace fentanylu v séru se zvyšuje postupně během prvních 24 hodin po přiložení náplasti. Prvních 12 hodin po změně léčby na *Fentanyl-ratiopharm* pacient dále dostává předchozí analgetikum ve stejné dávce; během dalších 12 hodin je toto analgetikum podáváno podle potřeby.

Titrace dávky a udržovací léčba

Náplast by měla být vyměněna vždy za 72 hodin. Dávka by měla být individuálně titrována až do dosažení analgetické účinnosti. U pacientů, u nichž došlo k výraznému poklesu v období 48-72 hodin po aplikaci, výměnu fentanylové náplasti je třeba provést za 48 hodin.

K dispozici jsou náplasti uvolňující 12,5 mikrogramů/hodina, které jsou vhodné pro titraci dávky v oblasti nízkého dávkování. Pokud není analgezie na konci prvního aplikačního období dostatečná, dávka může být po 3 dnech zvýšena, dokud není dosaženo požadovaného účinku pro každého pacienta. Další úprava dávkování by měla normálně spočívat ve zvýšení o 25 mikrogramů/hodinu, i když je třeba vzít v úvahu doplňující analgetické požadavky a charakter bolesti u pacienta. Pacienti mohou požadovat k potlačení bolesti pravidelné doplňující dávky krátce působícího analgetika. Doplňující nebo alternativní metody analgezie nebo podání jiných opioidů by mělo být zváženo, když dávka přípravku *Fentanyl-ratiopharm* přesáhne dávku 300 mikrogramů/hodina.

Při změně z dlouhodobé léčby morfinem na *Fentanyl-ratiopharm* byly pozorovány příznaky z vysazení, i když analgetická účinnost byla dostačující. Když se objeví příznaky z vysazení, doporučuje se léčit je nízkými dávkami krátkodobě působícího morfinu.

Změna nebo ukončení terapie

Pokud je nezbytné léčbu náplastmi ukončit, jakákoliv náhrada jinými opioidy musí být postupná, je třeba začít nízkými dávkami a pomalu dávky zvyšovat. Je to proto, že hladina fentanylu klesá po odstranění náplasti postupně; trvá alespoň 17 hodin než hladina fentanylu klesne na 50%. Obecně platí, že ukončení léčby opioidy musí být postupné, aby se předešlo vzniku příznaků z vysazení (nauzea, zvracení, průjem, úzkost a svalový třes). Tabulky 2 a 3 by se neměly používat při přechodu z léčby fentanylovou transdermální náplastí na léčbu morfinem.

Způsob podání

Ihned po vyjmutí z obalu a odstranění ochranné fólie se transdermální náplast přiloží na kůži horní části těla, kde není ochlupení (hrudník, záda, horní část paže). Pokud je třeba ochlupení odstranit, je lépe použít k odstranění nůžky než holení.

Před aplikací je třeba kůži pečlivě omýt čistou vodou (bez mycích prostředků) a pečlivě osušit. Transdermální náplast se pak přilepí pomocí lehkého tlaku dlaně ruky po dobu asi 30 vteřin. Na kůži, kam se náplast přikládá, by neměly být mikroléze (např. způsobené iradiací nebo holením) a podráždění kůže.

Protože transdermální náplast je chráněna zevní krycí fólií odolnou proti vodě, může se nosit i při sprchování.

Někdy je třeba upravit adhezi náplasti.

Jestliže se dávky progresivně zvyšují, plocha aktivního povrchu náplasti může dosáhnout hodnoty, kdy již není možné další zvýšení dávky.

Délka podávání

Náplast by měla být vyměněna po 72 hodinách. Pokud je nezbytné v individuálních případech vyměnit náplast dříve, změna by neměla být provedena před uplynutím 48 hodin po nalepení, protože by mohlo dojít ke zvýšení průměrných koncentrací fentanylu. Pro každou aplikaci je třeba zvolit novou oblast kůže. Stejně místo pro aplikaci je možné znovu použít nejdříve po 7 dnech. Analgetický účinek může přetrvávat ještě nějakou dobu po odstranění transdermální náplasti.

Pokud po odstranění náplasti zůstanou na kůži její zbytky, je možné je odstranit pomocí mýdla a velkého množství vody. K čištění se nesmí používat alkohol nebo jiná rozpouštědla, protože tato mohou penetrovat kůži v důsledku účinku náplasti.

Použití v pediatrii

Zkušenost s podáváním přípravku dětem do 12 let není dostatečná. Přípravek *Fentanyl-ratiopharm* by se jim neměl podávat.

Starší osoby

Starší pacienti by měli být pečlivě sledováni a v případě nutnosti by dávka měla být snížena (viz body 4.4 a 5.2).

Snížená funkce jater a ledvin

Pacienti se sníženou funkcí jater nebo ledvin by měli být pečlivě sledováni a v případě nutnosti by dávka měla být snížena (viz bod 4.4).

4.3 Kontraindikace

- Přecitlivělost na léčivou látku nebo kteroukoli složku přípravku.
- Akutní pooperační bolest, protože během krátké doby použití není dostatek času na titraci dávky.
- Těžká porucha funkce CNS.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přípravek by měl být používán pouze jako součást komplexní léčby bolesti u pacientů, jejichž stav byl posouzen jak z hlediska medicínského, tak i sociálního a psychologického.

Léčba přípravkem *Fentanyl-ratiopharm* by měla být zahájena zkušeným lékařem, který je seznámen s farmakokinetikou fentanylových náplastí a rizikem závažné hypoventilace.

Pokud se u pacienta vyskytly závažné nežádoucí účinky, měl by být monitorován 24 hodin po odstranění náplasti vzhledem k poločasů fentanylu (viz bod 5.2).

U chronické benigní bolesti může být vhodné začít léčbu silnými opioidy s okamžitým uvolňováním (např. morfinem) a předepsat fentanylové transdermální náplasti až po stanovení účinnosti a optimální dávky silného opioidu.

Transdermální náplasti by se neměly stříhat, protože není dostatek informací o kvalitě, účinnosti a bezpečnosti dělených náplastí.

V případě potřeby vyšších dávek než které odpovídají ekvivalentu 500 mg morfinu, doporučuje se znovu zhodnotit léčbu opioidy.

Nejčastější nežádoucí reakce při podávání obvyklých dávek přípravku jsou ospalost, zmatenost, nauzea, zvracení a zácpa. Z počátku jsou přechodného charakteru, v případě že tyto příznaky přetrvávají, měla by být stanovena jejich příčina. Naproti tomu při pokračování léčby zácpa nepřestává. Všechny tyto účinky je možné očekávat, a proto by se jejich vzniku mělo předcházet, aby léčba byla optimalizovaná, zejména v případě zácpy. Často je třeba korigující léčba (viz. bod 4.8).

Současné užívání s buprenorfinem, nalbufinem a pentazocinem se nedoporučuje (viz bod 4.5)

Odstranění bolesti

Studie ukázaly, že u téměř všech pacientů, bez ohledu na léčbu fentanylovými náplastmi, byla požadována doplňující léčba silnými rychle uvolňujícími léky k odstranění bolesti.

Respirační deprese

Jako u všech účinných opioidů mohou někteří pacienti léčení přípravkem *Fentanyl-ratiopharm* prodělat respirační depresi, a proto by měli být pro tento účinek sledováni. Respirační deprese může přetrvávat po odstranění náplasti. Incidence respirační deprese je vyšší, když se zvyšuje dávka fentanylu. Léčivé látky působící na CNS mohou zhoršovat respirační depresi (viz bod 4.5). U pacientů s respirační depresí by měl být fentanyl používán s opatrností a v nižších dávkách.

Chronické onemocnění plic

Pacienti s chronickou obstruktivní chorobou plic nebo jinou plicní chorobou mohou mít více závažných nežádoucích účinků. U těchto pacientů mohou opioidy snížit respirační úsilí a zvýšit rezistenci dýchacích cest.

Léková závislost

Při opakovaném podávání opioidů se může vyvinout tolerance, fyzická a psychická závislost, ale vzniká zřídka při léčbě nádorové bolesti.

Zvýšený intrakraniální tlak

Fentanyl-ratiopharm by měl být používán s opatrností u pacientů, kteří mohou být zvláště citliví na intrakraniální účinky retence CO₂, jako jsou pacienti s prokázaným zvýšením intrakraniálního tlaku, poruchou vědomí nebo pacienti v kómatu.

Srdeční onemocnění

Opioidy mohou vyvolat hypotenzi, zvláště u pacientů s hypovolémií. Opatrnosti je třeba při léčbě pacientů s hypotenzí a/nebo pacientů s hypovolémií. Fentanyl může způsobit bradykardii. *Fentanyl-ratiopharm* by proto měl být podáván s opatrností u pacientů s bradyarytmiemi.

Snížená funkce jater

Fentanyl je metabolizován v játrech na inaktivní metabolity, u nemocných se zhoršenou funkcí onemocněním jater může být prodloužená eliminace. Pacienti se sníženou funkcí jater by měli být pečlivě sledováni a v případě nutnosti by dávka měla být snížena.

Snížená funkce ledvin

Méně než 10% fentanylu je vylučováno v nezměněné formě ledvinami a na rozdíl od morfinu, nejsou známy aktivní metabolity eliminované ledvinami. Údaje získané při intravenózním podání fentanylu u pacientů s renálním selháním ukázaly, že distribuční objem fentanylu může být změněn dialýzou. To může ovlivnit sérové koncentrace fentanylu. Jestliže pacienti se zhoršenou funkcí ledvin dostávají transdermální náplasti s fentanylem, měli by být pečlivě sledováni pro známky toxicity fentanylu a v případě potřeby by dávka měla být snížena.

Pacienti s horečkou/aplikací zevního tepla

Signifikantní vzestup tělesné teploty může potencionálně zvýšit stupeň absorpce fentanylu. Pacienti, u nichž se objeví teplota, by měli být monitorováni pro výskyt nežádoucích účinků způsobených opioidy. Místo, kam je náplast přiložena, by nemělo být vystaveno působení tepla ze zevních zdrojů, např. ze sauny.

Starší pacienti

Údaje z intravenózních studií s fentanylem naznačují, že starší pacienti mohou mít sníženou clearance a prodloužený poločas. Navíc mohou být starší pacienti citlivější k léčivé látce než mladší pacienti. Nicméně, studie s přípravkem *Fentanyl-ratiopharm* u starších pacientů prokázaly, že farmakokinetika fentanylu se významně neliší od mladých pacientů, ačkoliv koncentrace v séru měli tendenci k vyšším hodnotám. Starší nebo kachektičtí pacienti by měli být pečlivě sledováni a v případě potřeby by jim měla být dávka snížena.

Použití u pediatrických pacientů

Vzhledem k nedostatečné zkušenosti s podáváním u dětí do 12 let by měl být *Fentanyl-ratiopharm* transdermální náplasti podáván u této věkové skupiny pouze po pečlivém zvážení poměru prospěch/riziko.

Kojení

Protože je fentanyl vylučován do mateřského mléka, mělo by být při léčbě přípravkem *Fentanyl-ratiopharm* přerušeno kojení (viz také bod 4.6).

Pacienti s myasthenia gravis

Mohou se objevit ne-epileptické (myo)klonické reakce. Při léčbě pacientů s myasthenia gravis je třeba opatrnosti.

Interakce

Obecně je třeba vyvarovat se kombinaci s deriváty kyseliny barbiturové, buprenorfinem, nalbufinem a pentazocinem (viz bod 4.5).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Je třeba se vyhnout současnému podávání derivátů kyseliny barbiturové, protože by mohl být zvýšen depresivní účinek fentanylu na dýchání.

Současné užívání s buprenorfinem, nalbufinem a pentazocinem se nedoporučuje. Tyto látky mají vysokou afinitu k opioidním receptorům s relativně nízkou intrinsic aktivitou, a proto částečně antagonistují analgetický účinek fentanylu a mohou vyvolat příznaky z vysazení u pacientů závislých na opioidech (viz také bod 4.4).

Současné užívání jiných léků tlumících CNS může způsobit aditivní depresivní účinky a může se objevit hypoventilace, hypotenze a také hluboká sedace nebo kóma. K výše uvedeným lékům, které tlumí CNS patří:

- opioidy,
- anxiolytika a trankvilizéry,
- hypnotika,
- celková anestetika,
- fenothiaziny,
- myorelaxancia kosterních svalů,
- sedativní antihistaminika,
- alkoholické nápoje.

Proto při současném podávání výše uvedených léčivých přípravků a léčivých látek je třeba pacienty sledovat.

MAO-inhibitory zvyšují účinek narkotických analgetik, zejména u pacientů se srdečním selháním. Proto by se fentanyl neměl používat během 14 dnů po ukončení léčby MAO-inhibitory.

Fentanyl, jako léčivá látka s vysokou clearance, je rychle a extenzivně metabolizován enzymovým systémem CYP3A4. Itrakonazol (silný inhibitor CYP3A4) podávaný v denní dávce 200 mg po dobu 4 dnů neměl signifikantní efekt na farmakokinetiku intravenózně podávaného fentanylu.

V individuálních případech však byly pozorovány zvýšené plazmatické koncentrace. Perorální podávání ritonaviru (jednoho z nejsilnějších inhibitorů CYP3A4) vedlo ke snížení clearance intravenózně podávaného fentanylu o 2/3 a zdvojnásobilo jeho poločas. Současné užívání silných inhibitorů CYP3A4 (např. ritonaviru) s transdermálně podávaným fentanylem může mít za následek zvýšené plazmatické koncentrace fentanylu. To může zvýšit nebo prodloužit jak terapeutické účinky tak i nežádoucí účinky, které mohou způsobit závažnou respirační depresi. V takové situaci je třeba věnovat pacientovi zvláštní péči a dle potřeby dohled. Současné podávání ritonaviru nebo jiného silného inhibitoru CYP3A4 s fentanylovými transdermálními náplastmi se nedoporučuje, pokud není pacient pečlivě monitorován.

4.6 Těhotenství a kojení

Bezpečnost fentanylu v těhotenství nebyla stanovena. Studie na laboratorních zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Není známo, zda existuje potenciální riziko u lidí. Fentanyl by proto neměl být používán během těhotenství, pokud to není považováno za absolutně nezbytné.

Dlouhodobá léčba během těhotenství může způsobit příznaky z vysazení u dítěte. Fentanyl by se neměl používat během porodu (včetně císařského řezu), protože fentanyl prochází placentární bariérou a může způsobit respirační depresi u plodu nebo novorozence. Fentanyl je vylučován do mateřského mléka a může způsobit sedaci a nebo respirační depresi u kojence. Kojení by proto mělo být přerušeno během léčby a poté alespoň na dobu 72 hodin po odstranění transdermální náplasti *Fentanyl-ratiopharm* (viz také bod 4.4).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Fentanyl-ratiopharm může mít významný vliv na schopnost řízení a obsluhu strojů. Toto je třeba očekávat zejména na začátku léčby, při změně dávkování a při současném podávání trankvilizérů nebo požívání alkoholu. U pacientů stabilizovaných na určité dávce nemusí být nutně omezena činnost vyžadující zvýšenou pozornost. Proto je třeba, aby se pacienti poradili se svým lékařem, zda mohou řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Následující údaje o frekvenci výskytu jsou použity pro hodnocení nežádoucích účinků: Velmi časté ($\geq 1/10$), Časté ($\geq 1/100, < 1/10$), Méně časté ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$), Vzácné ($1/10\ 000, < 1/1000$), Velmi vzácné ($1/10\ 000$)

Nejzávažnější nežádoucí účinek fentanylu je respirační deprese.

Srdeční poruchy:

Méně časté: tachykardie, bradykardie.
Vzácné: arytmie.

Poruchy nervového systému:

Velmi časté: bolest hlavy, závratě.
Méně časté: tremor, parestézie, poruchy řeči.
Velmi vzácné: ataxie, záchvaty (včetně klonických a grand mal).

Oční poruchy:

Velmi vzácné: amblyopie.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:

Méně časté: dyspnoe, hypoventilace.
Velmi vzácné: respirační deprese, apnoe.

Gastrointestinální poruchy:

Velmi časté: nauzea, zvracení, zácpa.
Časté: xerostomie, dyspepsie.
Méně časté: průjem.
Vzácné: škytavka.
Velmi vzácné: bolestivá plynatost, ileus.

Poruchy ledvin a močových cest:

Méně časté: retence moči.
Velmi vzácné: cystalgie, oligurie.

Poruchy kůže a podkoží:

Velmi časté: pocení, pruritus.
Časté: reakce kůže v místě přilepení náplasti.
Méně časté: exantém, erytém.
Vyrážka, erytém a pruritus obvykle vymizí během jednoho dne po odstranění náplasti.

Cévní poruchy

Méně časté: hypertenze, hypotenze.
Vzácné: vazodilatace.

Celkové a jiné nezařazené poruchy a lokální reakce po podání:

Vzácné: edém, pocit chladu.

Poruchy imunitního systému:

Velmi vzácné: anafylaxe.

Psychiatrické poruchy:

Velmi časté: somnolence.
Časté: sedace, nervozita, ztráta chuti k jídlu.
Méně časté: euforie, amnézie, insomnie, halucinace, agitovanost.
Velmi vzácné: klamné myšlenky, stavy excitovanosti, astenie, deprese, úzkost, zmatenost, sexuální dysfunkce, příznaky z vysazení.

Jiné nežádoucí účinky

Neznámé (nemohou být posouzeny z dostupných údajů): Dlouhodobé užívání fentanylu může vést ke vzniku tolerance, fyzické a psychické závislosti. Po převedení z dříve předepsaných opioidních analgetik na přípravek *Fentanyl-ratiopharm* nebo po náhlém přerušení léčby se mohou u pacientů objevit příznaky z vysazení (např. nauzea, zvracení, průjem, úzkost a třesavka).

4.9 Předávkování

Příznaky při předávkování

Příznaky z předávkování fentanylu jsou dány rozšířením jeho farmakokinetického působení, např. letargie, kóma, respirační deprese s Cheyne-Stokesovým dýcháním a/nebo cyanózou. Dalšími příznaky mohou být hypotermie, snížený svalový tonus, bradykardie, hypotonie. Příznaky toxicity jsou hluboká sedace, ataxie, mióza, křeče a respirační deprese, která je hlavním příznakem.

Léčba předávkování

Pro zvládnutí respirační deprese je třeba okamžitě zahájit protipatření, včetně odstranění náplasti a fyzické i verbální stimulace pacienta. Následně je možné podat specifické antidotum pro opioidy jako je naloxon.

Pro dospělé je doporučená počáteční dávka naloxon hydrochloridu 0,4-2 mg i.v. V případě potřeby je možné tuto dávku podávat opakovaně každé 2 nebo 3 minuty, nebo podávat naloxon v kontinuální infuzi 2 mg v 500 ml isotonického roztoku chloridu sodného (0,9%) nebo v 5% roztoku glukózy (50 mg/ml). Rychlost infuze je třeba upravit podle předchozích bolusových injekcí a individuální odpovědi pacienta. Jestliže není možné intravenózní podání, naloxon hydrochlorid může být podán také intramuskulárně nebo subkutánně. Nástup účinku po intramuskulárním a subkutánním podání bude ve srovnání s intravenózním podáním pomalejší. Intramuskulární podání bude mít oproti intravenóznímu podání prodloužený účinek. Respirační deprese v důsledku předávkování může přetrvávat déle než účinek antagonistů opioidů. Odstranění narkotického efektu může být provázeno náhlou bolestí a uvolněním katecholaminů. Pokud to vyžaduje klinický stav pacienta, je důležitá léčba na jednotce intenzivní péče. Jestliže přetrvává těžká hypotenze, je třeba uvažovat o hypovolémii, která by měla být zvládnuta parenterálním podáním tekutin podle potřeby.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: opioidy, deriváty fenylpiperidinu. ATC kód: N02AB03.

Fentanyl je opioidní analgetikum, které vzájemně reaguje hlavně s μ -receptory. Jeho základní terapeutické účinky jsou analgezie a sedace. Koncentrace fentanylu v séru, které mají minimální analgetický efekt u pacientů, kteří opioidy neužívali, kolísá mezi 0,3-1,5 ng/ml; zvýšený výskyt nežádoucích účinků je pozorován, přesáhnou-li sérové hladiny 2 ng/ml.

Nejnižší účinná koncentrace fentanylu i koncentrace způsobující nežádoucí účinky se budou zvyšovat se vznikem narůstající tolerance. Tendence k vývoji tolerance individuálně značně kolísá.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po podání přípravku *Fentanyl-ratiopharm* se fentanyl kontinuálně vstřebává kůží po dobu 72 hodin. V důsledku polymerové matrix a difúze fentanylu vrstvami kůže zůstává rychlost uvolňování relativně konstantní.

Absorpce

Po prvním podání přípravku *Fentanyl-ratiopharm* se koncentrace fentanylu v séru postupně zvyšují a obvykle se ustálí mezi 12-24 hodinami po podání a pak zůstávají relativně konstantní do konce 72 hodinového aplikačního intervalu. Dosažené koncentrace v séru jsou proporcionální k velikosti fentanylové transdermální náplasti. Po opakovaném podání, kdy každé trvá 72 hodin dosahují koncentrace v séru ustáleného stavu, který je udržován do dalšího podání náplasti stejné velikosti.

Distribuce

Vazba fentanylu na plazmatické proteiny je 84%.

Biotransformace

Fentanyl je metabolizován hlavně v játrech cestou CYP3A4. Hlavní metabolit, norfentanyl, není aktivní.

Eliminace

Při ukončení léčby přípravkem *Fentanyl-ratiopharm* se koncentrace fentanylu snižují postupně, pokles je přibližně 50% během 13-22 hodin u dospělých nebo 22-25 hodin u dětí. Kontinuální absorpce fentanylu z kůže vede k pomalejšímu snižování koncentrace v séru než se pozoruje po intravenózní infuzi.

Přibližně 75% absorbované látky je eliminováno močí hlavně ve formě metabolitů, méně než 10% jako nezměněná látka. Asi 9% dávky je vylučováno v metabolizované formě stolicí.

Farmakokinetika u vybraných skupin

Starší a oslabené osoby mohou mít sníženou clearance fentanylu vedoucí k následnému prodloužení terminálního poločasu. U pacientů s poškozenou funkcí jater nebo ledvin může být clearance fentanylu změněna vzhledem ke změnám plazmatických bílkovin a metabolické clearance vedoucím ke zvýšení koncentrací fentanylu v séru.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Preklinické údaje podložené konvenčními studiemi farmakologické bezpečnosti, toxicity po opakovaných dávkách a genotoxicity neodhalily zvláštní riziko pro lidi.

Studie na zvířatech ukázaly u plodů potkanů sníženou fertilitu a zvýšenou mortalitu. Teratogenní účinky nebyly prokázány.

Dlouhodobé studie na karcinogenitu fentanylu nebyly prováděny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Adhezivní vrstva

Adhezivní polyakrylátová fólie

Krycí fólie

Polypropylénová fólie

Modrý inkoust

Ochranná odnímatelná fólie

Silikonizovaná pegoterátová fólie

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

18 měsíců.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Každá transdermální náplast je vložena do zvláštního sáčku. Kompozitní fólie obsahuje následující vrstvy z vnějšku dovnitř: potahovaný Kraft papír/LDPE/Al/SURLYN (termoplastický kopolymer kyseliny ethylen-methakrylové).

Velikost balení: 3, 5, 10, 20 transdermálních náplastí.
Na trhu nemusí být všechny velikost balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Po použití zůstává v transdermální náplasti ještě značné množství fentanylu. Použité transdermální náplasti je třeba složit lepicí vrstvou dovnitř a zlikvidovat nebo dle možnosti vrátit do lékárny. Veškeré nepoužitelné léčivé přípravky je třeba zlikvidovat nebo vrátit do lékárny.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[viz Příloha I- doplní se národní údaje]

{Název a adresa}

{tel}

{fax}

{e-mail}

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

[doplní se národní údaje]

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

{DD/MM/RRRR}

[doplň se národní údaje]

10. DATUM REVIZE TEXTU

{MM/RRRR}

[doplň se národní údaje]

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Fentanyl-ratiopharm 75 µg/h TTS a další názvy (viz Příloha 1)

[viz Příloha I- doplní se národní údaje]

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 transdermální náplast uvolňuje 75 mikrogramů fentanylu za hodinu. Náplast s plochou 22.5 cm² obsahuje 12,375 mg fentanylu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Transdermální náplast.

Průhledná bezbarvá náplast s modrým potiskem na krycí folii: „fentanyl 75µg/h“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek je určen pro léčbu silné chronické bolesti, která může být adekvátně zvládnuta pouze opioidními analgetiky.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování je individuální a je založeno na předchozím podávání opioidních analgetik. Je třeba též zvážit:

- možný vývoj tolerance,
- celkový stav a zdravotní stav pacienta,
- stupeň závažnosti poruchy.

Požadovaná dávka fentanylu se stanovuje individuálně a měla by být pravidelně kontrolována po každém podání.

Stanovení počáteční dávky u pacientů, kteří dostávají léčbu opioidy poprvé

Pro počáteční léčbu by měly být použity náplasti, které uvolňují 12,5 mikrogramů/h. U starších nebo oslabených se nedoporučuje začínat léčbu opioidy přípravkem *Fentanyl-ratiopharm* vzhledem ke známé přecitlivělosti těchto pacientů na léčbu opioidy. V těchto případech se upřednostňuje začít léčbu nízkými dávkami morfia s rychlým uvolňováním a *Fentanyl-ratiopharm* předepsat po stanovení optimální dávky.

Převedení z jiných silných opioidů

Při změně z jiných perorálně nebo parenterálně podávaných opioidů na fentanylové transdermální náplasti by měla být počáteční dávka stanovena podle následujícího doporučení:

1. Mělo by se stanovit množství analgetik požadovaných během posledních 24 hodin.
2. Stanovené množství by mělo být převedeno na odpovídající dávku morfinu podaného perorálně podle Tabulky 1.
3. Odpovídající dávka fentanylu by měla být stanovena následovně:
 - a) pomocí Tabulky 2 u pacientů, kteří potřebují změnu léčby opioidy (konverzní poměr perorálního morfinu k transdermálnímu fentanylu odpovídá 150:1),

b) pomocí Tabulky 3 pro pacienty, kteří jsou stabilizováni a dobře tolerují léčbu opioidy (konverzní poměr perorálního morfinu k transdermálnímu fentanylů odpovídá 100:1).

Tabulka 1. Ekvianalgetická konverze účinnosti

Všechny dávky uvedené v tabulce jsou analgetickým účinkem ekvivalentní dávce 10 mg morfinu podaného parenterálně.

Léčivá látka	Ekvianalgetické dávky (mg)	
	Parenterálně (i.m.)	Perorálně
Morfin	10	30-40
Hydromorfon	1,5	7,5
Oxykodon	10-15	20-30
Methadon	10	20
Levorfanol	2	4
Oxymorfin	1	10 (rektálně)
Diamorfin	5	60
Pethidin	75	-
Kodein	-	200
Buprenorfin	0,4	0,8 (sublingválně)
Ketobemidon	10	20-30

Tabulka 2: Doporučená počáteční dávka transdermálního fentanylů stanovená na základě perorální denní dávky morfinu (pro pacienty, kteří potřebují změnu léčby opioidy):

Perorální dávka morfinu (mg/24 h)	→ Dávka fentanylů transdermálně (mikrogram/h)
< 44	12,5
45-134	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

Tabulka 3: Doporučená počáteční dávka transdermálního fentanylů stanovená na základě perorální denní dávky morfinu (pro pacienty, kteří jsou stabilizováni a dobře tolerují léčbu opioidy):

Perorální dávka morfinu (mg/24 h)	Dávka fentanylů transdermálně (mikrogram/h)
< 60	12,5
60-89	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

Kombinací několika transdermálních náplastí je možné dosáhnout uvolnění většího množství fentanylu než je 100 mikrogramů/hodina (viz tabulka).

První hodnocení maximálního analgetického účinku přípravku *Fentanyl-ratiopharm* by nemělo být provedeno dříve než za 24 hodin po přiložení náplasti. Je to proto, že koncentrace fentanylu v séru se zvyšuje postupně během prvních 24 hodin po přiložení náplasti. Prvních 12 hodin po změně léčby na *Fentanyl-ratiopharm* pacient dále dostává předchozí analgetikum ve stejné dávce; během dalších 12 hodin je toto analgetikum podáváno podle potřeby.

Titrace dávky a udržovací léčba

Náplast by měla být vyměněna vždy za 72 hodin. Dávka by měla být individuálně titrována až do dosažení analgetické účinnosti. U pacientů, u nichž došlo k výraznému poklesu v období 48-72 hodin po aplikaci, výměnu fentanylové náplasti je třeba provést za 48 hodin.

K dispozici jsou náplasti uvolňující 12,5 mikrogramů/hodina, které jsou vhodné pro titraci dávky v oblasti nízkého dávkování. Pokud není analgezie na konci prvního aplikačního období dostatečná, dávka může být po 3 dnech zvýšena, dokud není dosaženo požadovaného účinku pro každého pacienta. Další úprava dávkování by měla normálně spočívat ve zvýšení o 25 mikrogramů/hodinu, i když je třeba vzít v úvahu doplňující analgetické požadavky a charakter bolesti u pacienta. Pacienti mohou požadovat k potlačení bolesti pravidelné doplňující dávky krátce působícího analgetika. Doplňující nebo alternativní metody analgezie nebo podání jiných opioidů by mělo být zváženo, když dávka přípravku *Fentanyl-ratiopharm* přesáhne dávku 300 mikrogramů/hodina.

Při změně z dlouhodobé léčby morfinem na *Fentanyl-ratiopharm* byly pozorovány příznaky z vysazení, i když analgetická účinnost byla dostačující. Když se objeví příznaky z vysazení, doporučuje se léčit je nízkými dávkami krátkodobě působícího morfinu.

Změna nebo ukončení terapie

Pokud je nezbytné léčbu náplastmi ukončit, jakákoliv náhrada jinými opioidy musí být postupná, je třeba začít nízkými dávkami a pomalu dávky zvyšovat. Je to proto, že hladina fentanylu klesá po odstranění náplasti postupně; trvá alespoň 17 hodin než hladina fentanylu klesne na 50%. Obecně platí, že ukončení léčby opioidy musí být postupné, aby se předešlo vzniku příznaků z vysazení (nauzea, zvracení, průjem, úzkost a svalový třes). Tabulky 2 a 3 by se neměly používat při přechodu z léčby fentanylovou transdermální náplastí na léčbu morfinem.

Způsob podání

Ihned po vyjmutí z obalu a odstranění ochranné fólie se transdermální náplast přiloží na kůži horní části těla, kde není ochlupení (hrudník, záda, horní část paže). Pokud je třeba ochlupení odstranit, je lépe použít k odstranění nůžky než holení.

Před aplikací je třeba kůži pečlivě omýt čistou vodou (bez mycích prostředků) a pečlivě osušit. Transdermální náplast se pak přilepí pomocí lehkého tlaku dlaně ruky po dobu asi 30 vteřin. Na kůži, kam se náplast přikládá, by neměly být mikroléze (např. způsobené iradiací nebo holením) a podráždění kůže.

Protože transdermální náplast je chráněna zevní krycí fólií odolnou proti vodě, může se nosit i při sprchování.

Někdy je třeba upravit adhezi náplasti.

Jestliže se dávky progresivně zvyšují, plocha aktivního povrchu náplasti může dosáhnout hodnoty, kdy již není možné další zvýšení dávky.

Délka podávání

Náplast by měla být vyměněna po 72 hodinách. Pokud je nezbytné v individuálních případech vyměnit náplast dříve, změna by neměla být provedena před uplynutím 48 hodin po nalepení, protože by mohlo dojít ke zvýšení průměrných koncentrací fentanylu. Pro každou aplikaci je třeba zvolit novou oblast kůže. Stejně místo pro aplikaci je možné znovu použít nejdříve po 7 dnech. Analgetický účinek může přetrvávat ještě nějakou dobu po odstranění transdermální náplasti.

Pokud po odstranění náplasti zůstanou na kůži její zbytky, je možné je odstranit pomocí mýdla a velkého množství vody. K čištění se nesmí používat alkohol nebo jiná rozpouštědla, protože tato mohou penetrovat kůži v důsledku účinku náplasti.

Použití v pediatrii

Zkušenost s podáváním přípravku dětem do 12 let není dostatečná. Přípravek *Fentanyl-ratiopharm* by se jim neměl podávat.

Starší osoby

Starší pacienti by měli být pečlivě sledováni a v případě nutnosti by dávka měla být snížena (viz body 4.4 a 5.2).

Snížená funkce jater a ledvin

Pacienti se sníženou funkcí jater nebo ledvin by měli být pečlivě sledováni a v případě nutnosti by dávka měla být snížena (viz bod 4.4).

4.3 Kontraindikace

- Přecitlivělost na léčivou látku nebo kteroukoli složku přípravku.
- Akutní pooperační bolest, protože během krátké doby použití není dostatek času na titraci dávky.
- Těžká porucha funkce CNS.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přípravek by měl být používán pouze jako součást komplexní léčby bolesti u pacientů, jejichž stav byl posouzen jak z hlediska medicínského, tak i sociálního a psychologického.

Léčba přípravkem *Fentanyl-ratiopharm* by měla být zahájena zkušeným lékařem, který je seznámen s farmakokinetikou fentanylových náplastí a rizikem závažné hypoventilace.

Pokud se u pacienta vyskytly závažné nežádoucí účinky, měl by být monitorován 24 hodin po odstranění náplasti vzhledem k poločasů fentanylu (viz bod 5.2).

U chronické benigní bolesti může být vhodné začít léčbu silnými opioidy s okamžitým uvolňováním (např. morfinem) a předepsat fentanylové transdermální náplasti až po stanovení účinnosti a optimální dávky silného opioidu.

Transdermální náplasti by se neměly stříhat, protože není dostatek informací o kvalitě, účinnosti a bezpečnosti dělených náplastí.

V případě potřeby vyšších dávek než které odpovídají ekvivalentu 500 mg morfinu, doporučuje se znovu zhodnotit léčbu opioidy.

Nejčastější nežádoucí reakce při podávání obvyklých dávek přípravku jsou ospalost, zmatenost, nauzea, zvracení a zácpa. Z počátku jsou přechodného charakteru, v případě že tyto příznaky přetrvávají, měla by být stanovena jejich příčina. Naproti tomu při pokračování léčby zácpa nepřestává. Všechny tyto účinky je možné očekávat, a proto by se jejich vzniku mělo předcházet, aby léčba byla optimalizovaná, zejména v případě zácpy. Často je třeba korigující léčba (viz. bod 4.8).

Současné užívání s buprenorfinem, nalbufinem a pentazocinem se nedoporučuje (viz bod 4.5)

Odstranění bolesti

Studie ukázaly, že u téměř všech pacientů, bez ohledu na léčbu fentanylovými náplastmi, byla požadována doplňující léčba silnými rychle uvolňujícími léky k odstranění bolesti.

Respirační deprese

Jako u všech účinných opioidů mohou někteří pacienti léčení přípravkem *Fentanyl-ratiopharm* prodělat respirační depresi, a proto by měli být pro tento účinek sledováni. Respirační deprese může přetrvávat po odstranění náplasti. Incidence respirační deprese je vyšší, když se zvyšuje dávka fentanylu. Léčivé látky působící na CNS mohou zhoršovat respirační depresi (viz bod 4.5). U pacientů s respirační depresí by měl být fentanyl používán s opatrností a v nižších dávkách.

Chronické onemocnění plic

Pacienti s chronickou obstruktivní chorobou plic nebo jinou plicní chorobou mohou mít více závažných nežádoucích účinků. U těchto pacientů mohou opioidy snížit respirační úsilí a zvýšit rezistenci dýchacích cest.

Léková závislost

Při opakovaném podávání opioidů se může vyvinout tolerance, fyzická a psychická závislost, ale vzniká zřídka při léčbě nádorové bolesti.

Zvýšený intrakraniální tlak

Fentanyl-ratiopharm by měl být používán s opatrností u pacientů, kteří mohou být zvláště citliví na intrakraniální účinky retence CO₂, jako jsou pacienti s prokázaným zvýšením intrakraniálního tlaku, poruchou vědomí nebo pacienti v kómatu.

Srdeční onemocnění

Opioidy mohou vyvolat hypotenzi, zvláště u pacientů s hypovolémií. Opatrnosti je třeba při léčbě pacientů s hypotenzí a/nebo pacientů s hypovolémií. Fentanyl může způsobit bradykardii. *Fentanyl-ratiopharm* by proto měl být podáván s opatrností u pacientů s bradyarytmiemi.

Snížená funkce jater

Fentanyl je metabolizován v játrech na inaktivní metabolity, u nemocných se zhoršenou funkcí onemocněním jater může být prodloužená eliminace. Pacienti se sníženou funkcí jater by měli být pečlivě sledováni a v případě nutnosti by dávka měla být snížena.

Snížená funkce ledvin

Méně než 10% fentanylu je vylučováno v nezměněné formě ledvinami a na rozdíl od morfinu, nejsou známy aktivní metabolity eliminované ledvinami. Údaje získané při intravenózním podání fentanylu u pacientů s renálním selháním ukázaly, že distribuční objem fentanylu může být změněn dialýzou. To může ovlivnit sérové koncentrace fentanylu. Jestliže pacienti se zhoršenou funkcí ledvin dostávají transdermální náplasti s fentanylem, měli by být pečlivě sledováni pro známky toxicity fentanylu a v případě potřeby by dávka měla být snížena.

Pacienti s horečkou/aplikací zevního tepla

Signifikantní vzestup tělesné teploty může potencionálně zvýšit stupeň absorpce fentanylu. Pacienti, u nichž se objeví teplota, by měli být monitorováni pro výskyt nežádoucích účinků způsobených opioidy. Místo, kam je náplast přiložena, by nemělo být vystaveno působení tepla ze zevních zdrojů, např. ze sauny.

Starší pacienti

Údaje z intravenózních studií s fentanylem naznačují, že starší pacienti mohou mít sníženou clearance a prodloužený poločas. Navíc mohou být starší pacienti citlivější k léčivé látce než mladší pacienti. Nicméně, studie s přípravkem *Fentanyl-ratiopharm* u starších pacientů prokázaly, že farmakokinetika fentanylu se významně neliší od mladých pacientů, ačkoliv koncentrace v séru měli tendenci k vyšším hodnotám. Starší nebo kachektičtí pacienti by měli být pečlivě sledováni a v případě potřeby by jim měla být dávka snížena.

Použití u pediatrických pacientů

Vzhledem k nedostatečné zkušenosti s podáváním u dětí do 12 let by měl být *Fentanyl-ratiopharm* transdermální náplasti podáván u této věkové skupiny pouze po pečlivém zvážení poměru prospěch/riziko.

Kojení

Protože je fentanyl vylučován do mateřského mléka, mělo by být při léčbě přípravkem *Fentanyl-ratiopharm* přerušeno kojení (viz také bod 4.6).

Pacienti s myasthenia gravis

Mohou se objevit ne-epileptické (myo)klonické reakce. Při léčbě pacientů s myasthenia gravis je třeba opatrnosti.

Interakce

Obecně je třeba vyvarovat se kombinaci s deriváty kyseliny barbiturové, buprenorfinem, nalbufinem a pentazocinem (viz bod 4.5).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Je třeba se vyhnout současnému podávání derivátů kyseliny barbiturové, protože by mohl být zvýšen depresivní účinek fentanylu na dýchání.

Současné užívání s buprenorfinem, nalbufinem a pentazocinem se nedoporučuje. Tyto látky mají vysokou afinitu k opioidním receptorům s relativně nízkou intrinsic aktivitou, a proto částečně antagonistují analgetický účinek fentanylu a mohou vyvolat příznaky z vysazení u pacientů závislých na opioidech (viz také bod 4.4).

Současné užívání jiných léků tlumících CNS může způsobit aditivní depresivní účinky a může se objevit hypoventilace, hypotenze a také hluboká sedace nebo kóma. K výše uvedeným lékům, které tlumí CNS patří:

- opioidy,
- anxiolytika a trankvilizéry,
- hypnotika,
- celková anestetika,
- fenothiaziny,
- myorelaxancia kosterních svalů,
- sedativní antihistaminika,
- alkoholické nápoje.

Proto při současném podávání výše uvedených léčivých přípravků a léčivých látek je třeba pacienty sledovat.

MAO-inhibitory zvyšují účinek narkotických analgetik, zejména u pacientů se srdečním selháním. Proto by se fentanyl neměl používat během 14 dnů po ukončení léčby MAO-inhibitory.

Fentanyl, jako léčivá látka s vysokou clearance, je rychle a extenzivně metabolizován enzymovým systémem CYP3A4. Itrakonazol (silný inhibitor CYP3A4) podávaný v denní dávce 200 mg po dobu 4 dnů neměl signifikantní efekt na farmakokinetiku intravenózně podávaného fentanylu.

V individuálních případech však byly pozorovány zvýšené plazmatické koncentrace. Perorální podávání ritonaviru (jednoho z nejsilnějších inhibitorů CYP3A4) vedlo ke snížení clearance intravenózně podávaného fentanylu o 2/3 a zdvojnásobilo jeho poločas. Současné užívání silných inhibitorů CYP3A4 (např. ritonaviru) s transdermálně podávaným fentanylem může mít za následek zvýšené plazmatické koncentrace fentanylu. To může zvýšit nebo prodloužit jak terapeutické účinky tak i nežádoucí účinky, které mohou způsobit závažnou respirační depresi. V takové situaci je třeba věnovat pacientovi zvláštní péči a dle potřeby dohled. Současné podávání ritonaviru nebo jiného silného inhibitoru CYP3A4 s fentanylovými transdermálními náplastmi se nedoporučuje, pokud není pacient pečlivě monitorován.

4.6 Těhotenství a kojení

Bezpečnost fentanylu v těhotenství nebyla stanovena. Studie na laboratorních zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Není známo, zda existuje potenciální riziko u lidí. Fentanyl by proto neměl být používán během těhotenství, pokud to není považováno za absolutně nezbytné.

Dlouhodobá léčba během těhotenství může způsobit příznaky z vysazení u dítěte. Fentanyl by se neměl používat během porodu (včetně císařského řezu), protože fentanyl prochází placentární bariérou a může způsobit respirační depresi u plodu nebo novorozence. Fentanyl je vylučován do mateřského mléka a může způsobit sedaci a nebo respirační depresi u kojence. Kojení by proto mělo být přerušeno během léčby a poté alespoň na dobu 72 hodin po odstranění transdermální náplasti *Fentanyl-ratiopharm* (viz také bod 4.4).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Fentanyl-ratiopharm může mít významný vliv na schopnost řízení a obsluhu strojů. Toto je třeba očekávat zejména na začátku léčby, při změně dávkování a při současném podávání trankvilizérů nebo požívání alkoholu. U pacientů stabilizovaných na určité dávce nemusí být nutně omezena činnost vyžadující zvýšenou pozornost. Proto je třeba, aby se pacienti poradili se svým lékařem, zda mohou řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Následující údaje o frekvenci výskytu jsou použity pro hodnocení nežádoucích účinků: Velmi časté ($\geq 1/10$), Časté ($\geq 1/100, < 1/10$), Méně časté ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$), Vzácné ($1/10\ 000, < 1/1000$), Velmi vzácné ($1/10\ 000$)

Nejzávažnější nežádoucí účinek fentanylu je respirační deprese.

Srdeční poruchy:

Méně časté: tachykardie, bradykardie.
Vzácné: arytmie.

Poruchy nervového systému:

Velmi časté: bolest hlavy, závratě.
Méně časté: tremor, parestézie, poruchy řeči.
Velmi vzácné: ataxie, záchvaty (včetně klonických a grand mal).

Oční poruchy:

Velmi vzácné: amblyopie.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:

Méně časté: dyspnoe, hypoventilace.
Velmi vzácné: respirační deprese, apnoe.

Gastrointestinální poruchy:

Velmi časté: nauzea, zvracení, zácpa.
Časté: xerostomie, dyspepsie.
Méně časté: průjem.
Vzácné: škytavka.
Velmi vzácné: bolestivá plynatost, ileus.

Poruchy ledvin a močových cest:

Méně časté: retence moči.
Velmi vzácné: cystalgie, oligurie.

Poruchy kůže a podkoží:

Velmi časté: pocení, pruritus.
Časté: reakce kůže v místě přilepení náplasti.
Méně časté: exantém, erytém.
Vyrážka, erytém a pruritus obvykle vymizí během jednoho dne po odstranění náplasti.

Cévní poruchy

Méně časté: hypertenze, hypotenze.
Vzácné: vazodilatace.

Celkové a jiné nezařazené poruchy a lokální reakce po podání:

Vzácné: edém, pocit chladu.

Poruchy imunitního systému:

Velmi vzácné: anafylaxe.

Psychiatrické poruchy:

Velmi časté: somnolence.
Časté: sedace, nervozita, ztráta chuti k jídlu.
Méně časté: euforie, amnézie, insomnie, halucinace, agitovanost.
Velmi vzácné: klamné myšlenky, stavy excitovanosti, astenie, deprese, úzkost, zmatenost, sexuální dysfunkce, příznaky z vysazení.

Jiné nežádoucí účinky

Neznámé (nemohou být posouzeny z dostupných údajů): Dlouhodobé užívání fentanylu může vést ke vzniku tolerance, fyzické a psychické závislosti. Po převedení z dříve předepsaných opioidních analgetik na přípravek *Fentanyl-ratiopharm* nebo po náhlém přerušení léčby se mohou u pacientů objevit příznaky z vysazení (např. nauzea, zvracení, průjem, úzkost a třesavka).

4.9 Předávkování

Příznaky při předávkování

Příznaky z předávkování fentanylu jsou dány rozšířením jeho farmakokinetického působení, např. letargie, kóma, respirační deprese s Cheyne-Stokesovým dýcháním a/nebo cyanózou. Dalšími příznaky mohou být hypotermie, snížený svalový tonus, bradykardie, hypotonie. Příznaky toxicity jsou hluboká sedace, ataxie, mióza, křeče a respirační deprese, která je hlavním příznakem.

Léčba předávkování

Pro zvládnutí respirační deprese je třeba okamžitě zahájit protipatření, včetně odstranění náplasti a fyzické i verbální stimulace pacienta. Následně je možné podat specifické antidotum pro opioidy jako je naloxon.

Pro dospělé je doporučená počáteční dávka naloxon hydrochloridu 0,4-2 mg i.v. V případě potřeby je možné tuto dávku podávat opakovaně každé 2 nebo 3 minuty, nebo podávat naloxon v kontinuální infuzi 2 mg v 500 ml isotonického roztoku chloridu sodného (0,9%) nebo v 5% roztoku glukózy (50 mg/ml). Rychlost infuze je třeba upravit podle předchozích bolusových injekcí a individuální odpovědi pacienta. Jestliže není možné intravenózní podání, naloxon hydrochlorid může být podán také intramuskulárně nebo subkutánně. Nástup účinku po intramuskulárním a subkutánním podání bude ve srovnání s intravenózním podáním pomalejší. Intramuskulární podání bude mít oproti intravenóznímu podání prodloužený účinek. Respirační deprese v důsledku předávkování může přetrvávat déle než účinek antagonistů opioidů. Odstranění narkotického efektu může být provázeno náhlou bolestí a uvolněním katecholaminů. Pokud to vyžaduje klinický stav pacienta, je důležitá léčba na jednotce intenzivní péče. Jestliže přetrvává těžká hypotenze, je třeba uvažovat o hypovolémii, která by měla být zvládnuta parenterálním podáním tekutin podle potřeby.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: opioidy, deriváty fenylpiperidinu. ATC kód: N02AB03.

Fentanyl je opioidní analgetikum, které vzájemně reaguje hlavně s μ -receptory. Jeho základní terapeutické účinky jsou analgezie a sedace. Koncentrace fentanylu v séru, které mají minimální analgetický efekt u pacientů, kteří opioidy neužívali, kolísá mezi 0,3-1,5 ng/ml; zvýšený výskyt nežádoucích účinků je pozorován, přesáhnou-li sérové hladiny 2 ng/ml.

Nejnižší účinná koncentrace fentanylu i koncentrace způsobující nežádoucí účinky se budou zvyšovat se vznikem narůstající tolerance. Tendence k vývoji tolerance individuálně značně kolísá.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po podání přípravku *Fentanyl-ratiopharm* se fentanyl kontinuálně vstřebává kůží po dobu 72 hodin. V důsledku polymerové matrix a difúze fentanylu vrstvami kůže zůstává rychlost uvolňování relativně konstantní.

Absorpce

Po prvním podání přípravku *Fentanyl-ratiopharm* se koncentrace fentanylu v séru postupně zvyšují a obvykle se ustálí mezi 12-24 hodinami po podání a pak zůstávají relativně konstantní do konce 72 hodinového aplikačního intervalu. Dosažené koncentrace v séru jsou proporcionální k velikosti fentanylové transdermální náplasti. Po opakovaném podání, kdy každé trvá 72 hodin dosahují koncentrace v séru ustáleného stavu, který je udržován do dalšího podání náplasti stejné velikosti.

Distribuce

Vazba fentanylu na plazmatické proteiny je 84%.

Biotransformace

Fentanyl je metabolizován hlavně v játrech cestou CYP3A4. Hlavní metabolit, norfentanyl, není aktivní.

Eliminace

Při ukončení léčby přípravkem *Fentanyl-ratiopharm* se koncentrace fentanylu snižují postupně, pokles je přibližně 50% během 13-22 hodin u dospělých nebo 22-25 hodin u dětí. Kontinuální absorpce fentanylu z kůže vede k pomalejšímu snižování koncentrace v séru než se pozoruje po intravenózní infuzi.

Přibližně 75% absorbované látky je eliminováno močí hlavně ve formě metabolitů, méně než 10% jako nezměněná látka. Asi 9% dávky je vylučováno v metabolizované formě stolicí.

Farmakokinetika u vybraných skupin

Starší a oslabené osoby mohou mít sníženou clearance fentanylu vedoucí k následnému prodloužení terminálního poločasu. U pacientů s poškozenou funkcí jater nebo ledvin může být clearance fentanylu změněna vzhledem ke změnám plazmatických bílkovin a metabolické clearance vedoucím ke zvýšení koncentrací fentanylu v séru.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Preklinické údaje podložené konvenčními studiemi farmakologické bezpečnosti, toxicity po opakovaných dávkách a genotoxicity neodhalily zvláštní riziko pro lidi.

Studie na zvířatech ukázaly u plodů potkanů sníženou fertilitu a zvýšenou mortalitu. Teratogenní účinky nebyly prokázány.

Dlouhodobé studie na karcinogenitu fentanylu nebyly prováděny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Adhezivní vrstva

Adhezivní polyakrylátová fólie

Krycí fólie

Polypropylénová fólie

Modrý inkoust

Ochranná odnímatelná fólie

Silikonizovaná pegoterátová fólie

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

18 měsíců.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Každá transdermální náplast je vložena do zvláštního sáčku. Kompozitní fólie obsahuje následující vrstvy z vnějšku dovnitř: potahovaný Kraft papír/LDPE/Al/SURLYN (termoplastický kopolymer kyseliny ethylen-methakrylové).

Velikost balení: 3, 5, 10, 20 transdermálních náplastí.
Na trhu nemusí být všechny velikost balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Po použití zůstává v transdermální náplasti ještě značné množství fentanylu. Použité transdermální náplasti je třeba složit lepicí vrstvou dovnitř a zlikvidovat nebo dle možnosti vrátit do lékárny. Veškeré nepoužitelné léčivé přípravky je třeba zlikvidovat nebo vrátit do lékárny.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[viz Příloha I- doplní se národní údaje]

{Název a adresa}

{tel}

{fax}

{e-mail}

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

[doplní se národní údaje]

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

{DD/MM/RRRR}

[doplň se národní údaje]

10. DATUM REVIZE TEXTU

{MM/RRRR}

[doplň se národní údaje]

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Fentanyl-ratiopharm 100 µg/h TTS a další názvy (viz Příloha 1)

[viz Příloha I- doplní se národní údaje]

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 transdermální náplast uvolňuje 100 mikrogramů fentanylu za hodinu. Náplast s plochou 30 cm² obsahuje 16,5 mg fentanylu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Transdermální náplast.

Průhledná bezbarvá náplast s modrým potiskem na krycí folii: „fentanyl 100µg/h“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek je určen pro léčbu silné chronické bolesti, která může být adekvátně zvládnuta pouze opioidními analgetiky.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování je individuální a je založeno na předchozím podávání opioidních analgetik. Je třeba též zvážit:

- možný vývoj tolerance,
- celkový stav a zdravotní stav pacienta,
- stupeň závažnosti poruchy.

Požadovaná dávka fentanylu se stanovuje individuálně a měla by být pravidelně kontrolována po každém podání.

Stanovení počáteční dávky u pacientů, kteří dostávají léčbu opioidy poprvé

Pro počáteční léčbu by měly být použity náplasti, které uvolňují 12,5 mikrogramů/h. U starších nebo oslabených se nedoporučuje začínat léčbu opioidy přípravkem *Fentanyl-ratiopharm* vzhledem ke známé přecitlivělosti těchto pacientů na léčbu opioidy. V těchto případech se upřednostňuje začít léčbu nízkými dávkami morfia s rychlým uvolňováním a *Fentanyl-ratiopharm* předepsat po stanovení optimální dávky.

Převedení z jiných silných opioidů

Při změně z jiných perorálně nebo parenterálně podávaných opioidů na fentanylové transdermální náplasti by měla být počáteční dávka stanovena podle následujícího doporučení:

1. Mělo by se stanovit množství analgetik požadovaných během posledních 24 hodin.
2. Stanovené množství by mělo být převedeno na odpovídající dávku morfinu podaného perorálně podle Tabulky 1.
3. Odpovídající dávka fentanylu by měla být stanovena následovně:
 - a) pomocí Tabulky 2 u pacientů, kteří potřebují změnu léčby opioidy (konverzní poměr perorálního morfinu k transdermálnímu fentanylu odpovídá 150:1),

b) pomocí Tabulky 3 pro pacienty, kteří jsou stabilizováni a dobře tolerují léčbu opioidy (konverzní poměr perorálního morfinu k transdermálnímu fentanylů odpovídá 100:1).

Tabulka 1. Ekvianalgetická konverze účinnosti

Všechny dávky uvedené v tabulce jsou analgetickým účinkem ekvivalentní dávce 10 mg morfinu podaného parenterálně.

Léčivá látka	Ekvianalgetické dávky (mg)	
	Parenterálně (i.m.)	Perorálně
Morfin	10	30-40
Hydromorfon	1,5	7,5
Oxykodon	10-15	20-30
Methadon	10	20
Levorfanol	2	4
Oxymorfin	1	10 (rektálně)
Diamorfin	5	60
Pethidin	75	-
Kodein	-	200
Buprenorfin	0,4	0,8 (sublingválně)
Ketobemidon	10	20-30

Tabulka 2: Doporučená počáteční dávka transdermálního fentanylů stanovená na základě perorální denní dávky morfinu (pro pacienty, kteří potřebují změnu léčby opioidy):

Perorální dávka morfinu (mg/24 h)	→ Dávka fentanylů transdermálně (mikrogram/h)
< 44	12,5
45-134	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

Tabulka 3: Doporučená počáteční dávka transdermálního fentanylů stanovená na základě perorální denní dávky morfinu (pro pacienty, kteří jsou stabilizováni a dobře tolerují léčbu opioidy):

Perorální dávka morfinu (mg/24 h)	Dávka fentanylů transdermálně (mikrogram/h)
< 60	12,5
60-89	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

Kombinací několika transdermálních náplastí je možné dosáhnout uvolnění většího množství fentanylu než je 100 mikrogramů/hodina (viz tabulka).

První hodnocení maximálního analgetického účinku přípravku *Fentanyl-ratiopharm* by nemělo být provedeno dříve než za 24 hodin po přiložení náplasti. Je to proto, že koncentrace fentanylu v séru se zvyšuje postupně během prvních 24 hodin po přiložení náplasti. Prvních 12 hodin po změně léčby na *Fentanyl-ratiopharm* pacient dále dostává předchozí analgetikum ve stejné dávce; během dalších 12 hodin je toto analgetikum podáváno podle potřeby.

Titrace dávky a udržovací léčba

Náplast by měla být vyměněna vždy za 72 hodin. Dávka by měla být individuálně titrována až do dosažení analgetické účinnosti. U pacientů, u nichž došlo k výraznému poklesu v období 48-72 hodin po aplikaci, výměnu fentanylové náplasti je třeba provést za 48 hodin.

K dispozici jsou náplasti uvolňující 12,5 mikrogramů/hodina, které jsou vhodné pro titraci dávky v oblasti nízkého dávkování. Pokud není analgezie na konci prvního aplikačního období dostatečná, dávka může být po 3 dnech zvýšena, dokud není dosaženo požadovaného účinku pro každého pacienta. Další úprava dávkování by měla normálně spočívat ve zvýšení o 25 mikrogramů/hodinu, i když je třeba vzít v úvahu doplňující analgetické požadavky a charakter bolesti u pacienta. Pacienti mohou požadovat k potlačení bolesti pravidelné doplňující dávky krátce působícího analgetika. Doplňující nebo alternativní metody analgezie nebo podání jiných opioidů by mělo být zváženo, když dávka přípravku *Fentanyl-ratiopharm* přesáhne dávku 300 mikrogramů/hodina.

Při změně z dlouhodobé léčby morfinem na *Fentanyl-ratiopharm* byly pozorovány příznaky z vysazení, i když analgetická účinnost byla dostačující. Když se objeví příznaky z vysazení, doporučuje se léčit je nízkými dávkami krátkodobě působícího morfinu.

Změna nebo ukončení terapie

Pokud je nezbytné léčbu náplastmi ukončit, jakákoliv náhrada jinými opioidy musí být postupná, je třeba začít nízkými dávkami a pomalu dávky zvyšovat. Je to proto, že hladina fentanylu klesá po odstranění náplasti postupně; trvá alespoň 17 hodin než hladina fentanylu klesne na 50%. Obecně platí, že ukončení léčby opioidy musí být postupné, aby se předešlo vzniku příznaků z vysazení (nauzea, zvracení, průjem, úzkost a svalový třes). Tabulky 2 a 3 by se neměly používat při přechodu z léčby fentanylovou transdermální náplastí na léčbu morfinem.

Způsob podání

Ihned po vyjmutí z obalu a odstranění ochranné fólie se transdermální náplast přiloží na kůži horní části těla, kde není ochlupení (hrudník, záda, horní část paže). Pokud je třeba ochlupení odstranit, je lépe použít k odstranění nůžky než holení.

Před aplikací je třeba kůži pečlivě omýt čistou vodou (bez mycích prostředků) a pečlivě osušit. Transdermální náplast se pak přilepí pomocí lehkého tlaku dlaně ruky po dobu asi 30 vteřin. Na kůži, kam se náplast přikládá, by neměly být mikroléze (např. způsobené iradiací nebo holením) a podráždění kůže.

Protože transdermální náplast je chráněna zevní krycí fólií odolnou proti vodě, může se nosit i při sprchování.

Někdy je třeba upravit adhezi náplasti.

Jestliže se dávky progresivně zvyšují, plocha aktivního povrchu náplasti může dosáhnout hodnoty, kdy již není možné další zvýšení dávky.

Délka podávání

Náplast by měla být vyměněna po 72 hodinách. Pokud je nezbytné v individuálních případech vyměnit náplast dříve, změna by neměla být provedena před uplynutím 48 hodin po nalepení, protože by mohlo dojít ke zvýšení průměrných koncentrací fentanylu. Pro každou aplikaci je třeba zvolit novou oblast kůže. Stejně místo pro aplikaci je možné znovu použít nejdříve po 7 dnech. Analgetický účinek může přetrvávat ještě nějakou dobu po odstranění transdermální náplasti.

Pokud po odstranění náplasti zůstanou na kůži její zbytky, je možné je odstranit pomocí mýdla a velkého množství vody. K čištění se nesmí používat alkohol nebo jiná rozpouštědla, protože tato mohou penetrovat kůži v důsledku účinku náplasti.

Použití v pediatrii

Zkušenost s podáváním přípravku dětem do 12 let není dostatečná. Přípravek *Fentanyl-ratiopharm* by se jim neměl podávat.

Starší osoby

Starší pacienti by měli být pečlivě sledováni a v případě nutnosti by dávka měla být snížena (viz body 4.4 a 5.2).

Snížená funkce jater a ledvin

Pacienti se sníženou funkcí jater nebo ledvin by měli být pečlivě sledováni a v případě nutnosti by dávka měla být snížena (viz bod 4.4).

4.3 Kontraindikace

- Přecitlivělost na léčivou látku nebo kteroukoli složku přípravku.
- Akutní pooperační bolest, protože během krátké doby použití není dostatek času na titraci dávky.
- Těžká porucha funkce CNS.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přípravek by měl být používán pouze jako součást komplexní léčby bolesti u pacientů, jejichž stav byl posouzen jak z hlediska medicínského, tak i sociálního a psychologického.

Léčba přípravkem *Fentanyl-ratiopharm* by měla být zahájena zkušeným lékařem, který je seznámen s farmakokinetikou fentanylových náplastí a rizikem závažné hypoventilace.

Pokud se u pacienta vyskytly závažné nežádoucí účinky, měl by být monitorován 24 hodin po odstranění náplasti vzhledem k poločasů fentanylu (viz bod 5.2).

U chronické benigní bolesti může být vhodné začít léčbu silnými opioidy s okamžitým uvolňováním (např. morfinem) a předepsat fentanylové transdermální náplasti až po stanovení účinnosti a optimální dávky silného opioidu.

Transdermální náplasti by se neměly stříhat, protože není dostatek informací o kvalitě, účinnosti a bezpečnosti dělených náplastí.

V případě potřeby vyšších dávek než které odpovídají ekvivalentu 500 mg morfinu, doporučuje se znovu zhodnotit léčbu opioidy.

Nejčastější nežádoucí reakce při podávání obvyklých dávek přípravku jsou ospalost, zmatenost, nauzea, zvracení a zácpa. Z počátku jsou přechodného charakteru, v případě že tyto příznaky přetrvávají, měla by být stanovena jejich příčina. Naproti tomu při pokračování léčby zácpa nepřestává. Všechny tyto účinky je možné očekávat, a proto by se jejich vzniku mělo předcházet, aby léčba byla optimalizovaná, zejména v případě zácpy. Často je třeba korigující léčba (viz. bod 4.8).

Současné užívání s buprenorfinem, nalbufinem a pentazocinem se nedoporučuje (viz bod 4.5)

Odstranění bolesti

Studie ukázaly, že u téměř všech pacientů, bez ohledu na léčbu fentanylovými náplastmi, byla požadována doplňující léčba silnými rychle uvolňujícími léky k odstranění bolesti.

Respirační deprese

Jako u všech účinných opioidů mohou někteří pacienti léčení přípravkem *Fentanyl-ratiopharm* prodělat respirační depresi, a proto by měli být pro tento účinek sledováni. Respirační deprese může přetrvávat po odstranění náplasti. Incidence respirační deprese je vyšší, když se zvyšuje dávka fentanylu. Léčivé látky působící na CNS mohou zhoršovat respirační depresi (viz bod 4.5). U pacientů s respirační depresí by měl být fentanyl používán s opatrností a v nižších dávkách.

Chronické onemocnění plic

Pacienti s chronickou obstruktivní chorobou plic nebo jinou plicní chorobou mohou mít více závažných nežádoucích účinků. U těchto pacientů mohou opioidy snížit respirační úsilí a zvýšit rezistenci dýchacích cest.

Léková závislost

Při opakovaném podávání opioidů se může vyvinout tolerance, fyzická a psychická závislost, ale vzniká zřídka při léčbě nádorové bolesti.

Zvýšený intrakraniální tlak

Fentanyl-ratiopharm by měl být používán s opatrností u pacientů, kteří mohou být zvláště citliví na intrakraniální účinky retence CO₂, jako jsou pacienti s prokázaným zvýšením intrakraniálního tlaku, poruchou vědomí nebo pacienti v kómatu.

Srdeční onemocnění

Opioidy mohou vyvolat hypotenzi, zvláště u pacientů s hypovolémií. Opatrnosti je třeba při léčbě pacientů s hypotenzí a/nebo pacientů s hypovolémií. Fentanyl může způsobit bradykardii. *Fentanyl-ratiopharm* by proto měl být podáván s opatrností u pacientů s bradyarytmiemi.

Snížená funkce jater

Fentanyl je metabolizován v játrech na inaktivní metabolity, u nemocných se zhoršenou funkcí onemocněním jater může být prodloužená eliminace. Pacienti se sníženou funkcí jater by měli být pečlivě sledováni a v případě nutnosti by dávka měla být snížena.

Snížená funkce ledvin

Méně než 10% fentanylu je vylučováno v nezměněné formě ledvinami a na rozdíl od morfinu, nejsou známy aktivní metabolity eliminované ledvinami. Údaje získané při intravenózním podání fentanylu u pacientů s renálním selháním ukázaly, že distribuční objem fentanylu může být změněn dialýzou. To může ovlivnit sérové koncentrace fentanylu. Jestliže pacienti se zhoršenou funkcí ledvin dostávají transdermální náplasti s fentanylem, měli by být pečlivě sledováni pro známky toxicity fentanylu a v případě potřeby by dávka měla být snížena.

Pacienti s horečkou/aplikací zevního tepla

Signifikantní vzestup tělesné teploty může potencionálně zvýšit stupeň absorpce fentanylu. Pacienti, u nichž se objeví teplota, by měli být monitorováni pro výskyt nežádoucích účinků způsobených opioidy. Místo, kam je náplast přiložena, by nemělo být vystaveno působení tepla ze zevních zdrojů, např. ze sauny.

Starší pacienti

Údaje z intravenózních studií s fentanylem naznačují, že starší pacienti mohou mít sníženou clearance a prodloužený poločas. Navíc mohou být starší pacienti citlivější k léčivé látce než mladší pacienti. Nicméně, studie s přípravkem *Fentanyl-ratiopharm* u starších pacientů prokázaly, že farmakokinetika fentanylu se významně neliší od mladých pacientů, ačkoliv koncentrace v séru měli tendenci k vyšším hodnotám. Starší nebo kachektičtí pacienti by měli být pečlivě sledováni a v případě potřeby by jim měla být dávka snížena.

Použití u pediatrických pacientů

Vzhledem k nedostatečné zkušenosti s podáváním u dětí do 12 let by měl být *Fentanyl-ratiopharm* transdermální náplasti podáván u této věkové skupiny pouze po pečlivém zvážení poměru prospěch/riziko.

Kojení

Protože je fentanyl vylučován do mateřského mléka, mělo by být při léčbě přípravkem *Fentanyl-ratiopharm* přerušeno kojení (viz také bod 4.6).

Pacienti s myasthenia gravis

Mohou se objevit ne-epileptické (myo)klonické reakce. Při léčbě pacientů s myasthenia gravis je třeba opatrnosti.

Interakce

Obecně je třeba vyvarovat se kombinaci s deriváty kyseliny barbiturové, buprenorfinem, nalbufinem a pentazocinem (viz bod 4.5).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Je třeba se vyhnout současnému podávání derivátů kyseliny barbiturové, protože by mohl být zvýšen depresivní účinek fentanylu na dýchání.

Současné užívání s buprenorfinem, nalbufinem a pentazocinem se nedoporučuje. Tyto látky mají vysokou afinitu k opioidním receptorům s relativně nízkou intrinsic aktivitou, a proto částečně antagonistují analgetický účinek fentanylu a mohou vyvolat příznaky z vysazení u pacientů závislých na opioidech (viz také bod 4.4).

Současné užívání jiných léků tlumících CNS může způsobit aditivní depresivní účinky a může se objevit hypoventilace, hypotenze a také hluboká sedace nebo kóma. K výše uvedeným lékům, které tlumí CNS patří:

- opioidy,
- anxiolytika a trankvilizéry,
- hypnotika,
- celková anestetika,
- fenothiaziny,
- myorelaxancia kosterních svalů,
- sedativní antihistaminika,
- alkoholické nápoje.

Proto při současném podávání výše uvedených léčivých přípravků a léčivých látek je třeba pacienty sledovat.

MAO-inhibitory zvyšují účinek narkotických analgetik, zejména u pacientů se srdečním selháním. Proto by se fentanyl neměl používat během 14 dnů po ukončení léčby MAO-inhibitory.

Fentanyl, jako léčivá látka s vysokou clearance, je rychle a extenzivně metabolizován enzymovým systémem CYP3A4. Itrakonazol (silný inhibitor CYP3A4) podávaný v denní dávce 200 mg po dobu 4 dnů neměl signifikantní efekt na farmakokinetiku intravenózně podávaného fentanylu.

V individuálních případech však byly pozorovány zvýšené plazmatické koncentrace. Perorální podávání ritonaviru (jednoho z nejsilnějších inhibitorů CYP3A4) vedlo ke snížení clearance intravenózně podávaného fentanylu o 2/3 a zdvojnásobilo jeho poločas. Současné užívání silných inhibitorů CYP3A4 (např. ritonaviru) s transdermálně podávaným fentanylem může mít za následek zvýšené plazmatické koncentrace fentanylu. To může zvýšit nebo prodloužit jak terapeutické účinky tak i nežádoucí účinky, které mohou způsobit závažnou respirační depresi. V takové situaci je třeba věnovat pacientovi zvláštní péči a dle potřeby dohled. Současné podávání ritonaviru nebo jiného silného inhibitoru CYP3A4 s fentanylovými transdermálními náplastmi se nedoporučuje, pokud není pacient pečlivě monitorován.

4.6 Těhotenství a kojení

Bezpečnost fentanylu v těhotenství nebyla stanovena. Studie na laboratorních zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Není známo, zda existuje potenciální riziko u lidí. Fentanyl by proto neměl být používán během těhotenství, pokud to není považováno za absolutně nezbytné.

Dlouhodobá léčba během těhotenství může způsobit příznaky z vysazení u dítěte. Fentanyl by se neměl používat během porodu (včetně císařského řezu), protože fentanyl prochází placentární bariérou a může způsobit respirační depresi u plodu nebo novorozence. Fentanyl je vylučován do mateřského mléka a může způsobit sedaci a nebo respirační depresi u kojence. Kojení by proto mělo být přerušeno během léčby a poté alespoň na dobu 72 hodin po odstranění transdermální náplasti *Fentanyl-ratiopharm* (viz také bod 4.4).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Fentanyl-ratiopharm může mít významný vliv na schopnost řízení a obsluhu strojů. Toto je třeba očekávat zejména na začátku léčby, při změně dávkování a při současném podávání trankvilizérů nebo požívání alkoholu. U pacientů stabilizovaných na určité dávce nemusí být nutně omezena činnost vyžadující zvýšenou pozornost. Proto je třeba, aby se pacienti poradili se svým lékařem, zda mohou řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Následující údaje o frekvenci výskytu jsou použity pro hodnocení nežádoucích účinků: Velmi časté ($\geq 1/10$), Časté ($\geq 1/100, < 1/10$), Méně časté ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$), Vzácné ($1/10\ 000, < 1/1000$), Velmi vzácné ($1/10\ 000$)

Nejzávažnější nežádoucí účinek fentanylu je respirační deprese.

Srdeční poruchy:

Méně časté: tachykardie, bradykardie.
Vzácné: arytmie.

Poruchy nervového systému:

Velmi časté: bolest hlavy, závratě.
Méně časté: tremor, parestézie, poruchy řeči.
Velmi vzácné: ataxie, záchvaty (včetně klonických a grand mal).

Oční poruchy:

Velmi vzácné: amblyopie.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:

Méně časté: dyspnoe, hypoventilace.
Velmi vzácné: respirační deprese, apnoe.

Gastrointestinální poruchy:

Velmi časté: nauzea, zvracení, zácpa.
Časté: xerostomie, dyspepsie.
Méně časté: průjem.
Vzácné: škytavka.
Velmi vzácné: bolestivá plynatost, ileus.

Poruchy ledvin a močových cest:

Méně časté: retence moči.
Velmi vzácné: cystalgie, oligurie.

Poruchy kůže a podkoží:

Velmi časté: pocení, pruritus.
Časté: reakce kůže v místě přilepení náplasti.
Méně časté: exantém, erytém.
Vyrážka, erytém a pruritus obvykle vymizí během jednoho dne po odstranění náplasti.

Cévní poruchy

Méně časté: hypertenze, hypotenze.
Vzácné: vazodilatace.

Celkové a jiné nezařazené poruchy a lokální reakce po podání:

Vzácné: edém, pocit chladu.

Poruchy imunitního systému:

Velmi vzácné: anafylaxe.

Psychiatrické poruchy:

Velmi časté: somnolence.
Časté: sedace, nervozita, ztráta chuti k jídlu.
Méně časté: euforie, amnézie, insomnie, halucinace, agitovanost.
Velmi vzácné: klamné myšlenky, stavy excitovanosti, astenie, deprese, úzkost, zmatenost, sexuální dysfunkce, příznaky z vysazení.

Jiné nežádoucí účinky

Neznámé (nemohou být posouzeny z dostupných údajů): Dlouhodobé užívání fentanylu může vést ke vzniku tolerance, fyzické a psychické závislosti. Po převedení z dříve předepsaných opioidních analgetik na přípravek *Fentanyl-ratiopharm* nebo po náhlém přerušení léčby se mohou u pacientů objevit příznaky z vysazení (např. nauzea, zvracení, průjem, úzkost a třesavka).

4.9 Předávkování

Příznaky při předávkování

Příznaky z předávkování fentanylu jsou dány rozšířením jeho farmakokinetického působení, např. letargie, kóma, respirační deprese s Cheyne-Stokesovým dýcháním a/nebo cyanózou. Dalšími příznaky mohou být hypotermie, snížený svalový tonus, bradykardie, hypotonie. Příznaky toxicity jsou hluboká sedace, ataxie, mióza, křeče a respirační deprese, která je hlavním příznakem.

Léčba předávkování

Pro zvládnutí respirační deprese je třeba okamžitě zahájit protipatření, včetně odstranění náplasti a fyzické i verbální stimulace pacienta. Následně je možné podat specifické antidotum pro opioidy jako je naloxon.

Pro dospělé je doporučená počáteční dávka naloxon hydrochloridu 0,4-2 mg i.v. V případě potřeby je možné tuto dávku podávat opakovaně každé 2 nebo 3 minuty, nebo podávat naloxon v kontinuální infuzi 2 mg v 500 ml isotonického roztoku chloridu sodného (0,9%) nebo v 5% roztoku glukózy (50 mg/ml). Rychlost infuze je třeba upravit podle předchozích bolusových injekcí a individuální odpovědi pacienta. Jestliže není možné intravenózní podání, naloxon hydrochlorid může být podán také intramuskulárně nebo subkutánně. Nástup účinku po intramuskulárním a subkutánním podání bude ve srovnání s intravenózním podáním pomalejší. Intramuskulární podání bude mít oproti intravenóznímu podání prodloužený účinek. Respirační deprese v důsledku předávkování může přetrvávat déle než účinek antagonistů opioidů. Odstranění narkotického efektu může být provázeno náhlou bolestí a uvolněním katecholaminů. Pokud to vyžaduje klinický stav pacienta, je důležitá léčba na jednotce intenzivní péče. Jestliže přetrvává těžká hypotenze, je třeba uvažovat o hypovolémii, která by měla být zvládnuta parenterálním podáním tekutin podle potřeby.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: opioidy, deriváty fenylpiperidinu. ATC kód: N02AB03.

Fentanyl je opioidní analgetikum, které vzájemně reaguje hlavně s μ -receptory. Jeho základní terapeutické účinky jsou analgezie a sedace. Koncentrace fentanylu v séru, které mají minimální analgetický efekt u pacientů, kteří opioidy neužívali, kolísá mezi 0,3-1,5 ng/ml; zvýšený výskyt nežádoucích účinků je pozorován, přesáhnou-li sérové hladiny 2 ng/ml.

Nejnižší účinná koncentrace fentanylu i koncentrace způsobující nežádoucí účinky se budou zvyšovat se vznikem narůstající tolerance. Tendence k vývoji tolerance individuálně značně kolísá.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po podání přípravku *Fentanyl-ratiopharm* se fentanyl kontinuálně vstřebává kůží po dobu 72 hodin. V důsledku polymerové matrix a difúze fentanylu vrstvami kůže zůstává rychlost uvolňování relativně konstantní.

Absorpce

Po prvním podání přípravku *Fentanyl-ratiopharm* se koncentrace fentanylu v séru postupně zvyšují a obvykle se ustálí mezi 12-24 hodinami po podání a pak zůstávají relativně konstantní do konce 72 hodinového aplikačního intervalu. Dosažené koncentrace v séru jsou proporcionální k velikosti fentanylové transdermální náplasti. Po opakovaném podání, kdy každé trvá 72 hodin dosahují koncentrace v séru ustáleného stavu, který je udržován do dalšího podání náplasti stejné velikosti.

Distribuce

Vazba fentanylu na plazmatické proteiny je 84%.

Biotransformace

Fentanyl je metabolizován hlavně v játrech cestou CYP3A4. Hlavní metabolit, norfentanyl, není aktivní.

Eliminace

Při ukončení léčby přípravkem *Fentanyl-ratiopharm* se koncentrace fentanylu snižují postupně, pokles je přibližně 50% během 13-22 hodin u dospělých nebo 22-25 hodin u dětí. Kontinuální absorpce fentanylu z kůže vede k pomalejšímu snižování koncentrace v séru než se pozoruje po intravenózní infuzi.

Přibližně 75% absorbované látky je eliminováno močí hlavně ve formě metabolitů, méně než 10% jako nezměněná látka. Asi 9% dávky je vylučováno v metabolizované formě stolicí.

Farmakokinetika u vybraných skupin

Starší a oslabené osoby mohou mít sníženou clearance fentanylu vedoucí k následnému prodloužení terminálního poločasu. U pacientů s poškozenou funkcí jater nebo ledvin může být clearance fentanylu změněna vzhledem ke změnám plazmatických bílkovin a metabolické clearance vedoucím ke zvýšení koncentrací fentanylu v séru.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Preklinické údaje podložené konvenčními studiemi farmakologické bezpečnosti, toxicity po opakovaných dávkách a genotoxicity neodhalily zvláštní riziko pro lidi.

Studie na zvířatech ukázaly u plodů potkanů sníženou fertilitu a zvýšenou mortalitu. Teratogenní účinky nebyly prokázány.

Dlouhodobé studie na karcinogenitu fentanylu nebyly prováděny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Adhezivní vrstva

Adhezivní polyakrylátová fólie

Krycí fólie

Polypropylénová fólie

Modrý inkoust

Ochranná odnímatelná fólie

Silikonizovaná pegoterátová fólie

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

18 měsíců.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Každá transdermální náplast je vložena do zvláštního sáčku. Kompozitní fólie obsahuje následující vrstvy z vnějšku dovnitř: potahovaný Kraft papír/LDPE/Al/SURLYN (termoplastický kopolymer kyseliny ethylen-methakrylové).

Velikost balení: 3, 5, 10, 20 transdermálních náplastí.
Na trhu nemusí být všechny velikost balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Po použití zůstává v transdermální náplasti ještě značné množství fentanylu. Použité transdermální náplasti je třeba složit lepicí vrstvou dovnitř a zlikvidovat nebo dle možnosti vrátit do lékárny. Veškeré nepoužitelné léčivé přípravky je třeba zlikvidovat nebo vrátit do lékárny.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[viz Příloha I- doplní se národní údaje]

{Název a adresa}

{tel}

{fax}

{e-mail}

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

[doplní se národní údaje]

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

{DD/MM/RRRR}

[doplň se národní údaje]

10. DATUM REVIZE TEXTU

{MM/RRRR}

[doplň se národní údaje]

OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

SKLÁDAČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Fentanyl-ratiopharm 25 µg/h TTS a další názvy (viz Příloha 1)

[viz Příloha I- doplní se národní údaje]

fentanylum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 transdermální náplast uvolňuje 25 mikrogramů fentanylu za hodinu. Náplast s plochou 7,5 cm² obsahuje 4,125 mg fentanylu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky:

adhezivní polyakrylátová fólie

polypropylénová fólie

modrý inkoust

silikonizovaná pegoterátová fólie

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

3 transdermální náplasti

5 transdermálních náplastí

10 transdermálních náplastí

20 transdermálních náplastí

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Transdermální podání.

Zde zapíšte datum a čas, kdy jste si náplast nalepil/-a.

[3 transdermální náplasti]

Datum	Čas

[5 transdermálních náplastí]

Datum	Čas

[10 transdermálních náplastí]

Datum	Čas

[20 transdermálních náplastí]

Datum	Čas	Datum	Čas

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

Přeložte použitou náplast a vraťte do lékárny.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[viz Příloha I- doplň se národní údaje]

{Název a adresa}

{tel}

{fax}

{e-mail}

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

[doplň se národní údaje]

13. ČÍSLO ŠARŽE

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

[doplň se národní údaje]

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

[doplň se národní údaje]

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

SÁČEK

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Fentanyl-ratiopharm 25 µg/h TTS a další názvy (viz Příloha 1)

[viz Příloha I- doplní se národní údaje]

fentanylum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 transdermální náplast uvolňuje 25 mikrogramů fentanylu za hodinu. Náplast s plochou 7,5 cm² obsahuje 4,125 mg fentanylu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky:

adhezivní polyakrylátová fólie

polypropylénová fólie

modrý inkoust

silikonizovaná pegoterátová fólie

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

1 transdermální náplast

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Transdermální podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

Přeložte použitou náplast a vraťte do lékárny.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[viz Příloha I- doplní se národní údaje]

{Název a adresa}
{tel}
{fax}
{e-mail}

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

[doplní se národní údaje]

13. ČÍSLO ŠARŽE

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

[doplní se národní údaje]

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

SKLÁDAČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Fentanyl-ratiopharm 50 µg/h TTS a další názvy (viz Příloha 1)

[viz Příloha I- doplní se národní údaje]

fentanylum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 transdermální náplast uvolňuje 50 mikrogramů fentanylu za hodinu. Náplast s plochou 15 cm² obsahuje 8,25 mg fentanylu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky:

adhezivní polyakrylátová fólie

polypropylénová fólie

modrý inkoust

silikonizovaná pegoterátová fólie

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

3 transdermální náplasti

5 transdermálních náplastí

10 transdermálních náplastí

20 transdermálních náplastí

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Transdermální podání.

Zde zapíšte datum a čas, kdy jste si náplast nalepil/-a.

[3 transdermální náplasti]

Datum	Čas

[5 transdermálních náplastí]

Datum	Čas

[10 transdermálních náplastí]

Datum	Čas

[20 transdermálních náplastí]

Datum	Čas	Datum	Čas

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

Přeložte použitou náplast a vraťte do lékárny.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[viz Příloha I- doplní se národní údaje]

{Název a adresa}

{tel}

{fax}

{e-mail}

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

[doplní se národní údaje]

13. ČÍSLO ŠARŽE

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

[doplní se národní údaje]

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

[doplní se národní údaje]

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

SÁČEK

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Fentanyl-ratiopharm 50 µg/h TTS a další názvy (viz Příloha 1)

[viz Příloha I- doplní se národní údaje]

fentanylum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 transdermální náplast uvolňuje 50 mikrogramů fentanylu za hodinu. Náplast s plochou 15 cm² obsahuje 8,25 mg fentanylu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky:

adhezivní polyakrylátová fólie

polypropylénová fólie

modrý inkoust

silikonizovaná pegoterátová fólie

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

1 transdermální náplast

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Transdermální podání.

Před použitím si přečtete příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

Přeložte použitou náplast a vraťte do lékárny.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[viz Příloha I- doplní se národní údaje]

{Název a adresa}

{tel}

{fax}

{e-mail}

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

[doplní se národní údaje]

13. ČÍSLO ŠARŽE

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

[doplní se národní údaje]

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

SKLÁDAČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Fentanyl-ratiopharm 75 µg/h TTS a další názvy (viz Příloha 1)

[viz Příloha I- doplní se národní údaje]

fentanylum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 transdermální náplast uvolňuje 75 mikrogramů fentanylu za hodinu. Náplast s plochou 22.5 cm² obsahuje 12,375 mg fentanylu.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Pomocné látky:

adhezivní polyakrylátová fólie

polypropylénová fólie

modrý inkoust

silikonizovaná pegoterátová fólie

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

3 transdermální náplasti

5 transdermálních náplastí

10 transdermálních náplastí

20 transdermálních náplastí

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Transdermální podání.

Zde zapíšte datum a čas, kdy jste si náplast nalepil/-a.

[3 transdermální náplasti]

Datum	Čas

[5 transdermálních náplastí]

Datum	Čas

[10 transdermálních náplastí]

Datum	Čas

[20 transdermálních náplastí]

Datum	Čas	Datum	Čas

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

Přeložte použitou náplast a vraťte do lékárny.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[viz Příloha I- doplň se národní údaje]

{Název a adresa}

{tel}

{fax}

{e-mail}

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

[doplň se národní údaje]

13. ČÍSLO ŠARŽE

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

[doplň se národní údaje]

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

[doplň se národní údaje]

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

SÁČEK

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Fentanyl-ratiopharm 75 µg/h TTS a další názvy (viz Příloha 1)

[viz Příloha I- doplní se národní údaje]

fentanylum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 transdermální náplast uvolňuje 75 mikrogramů fentanylu za hodinu. Náplast s plochou 22.5 cm² obsahuje 12,375 mg fentanylu.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Pomocné látky:

adhezivní polyakrylátová fólie

polypropylénová fólie

modrý inkoust

silikonizovaná pegoterátová fólie

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

1 transdermální náplast

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Transdermální podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

Přeložte použitou náplast a vraťte do lékárny.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[viz Příloha I- doplní se národní údaje]

{Název a adresa}
{tel}
{fax}
{e-mail}

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

[doplní se národní údaje]

13. ČÍSLO ŠARŽE

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

[doplní se národní údaje]

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

SKLÁDAČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Fentanyl-ratiopharm 100 µg/h TTS a další názvy (viz Příloha 1)

[viz Příloha I- doplní se národní údaje]

fentanylum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 transdermální náplast uvolňuje 100 mikrogramů fentanylu za hodinu. Náplast s plochou 30 cm² obsahuje 16,5 mg fentanylu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky:

adhezivní polyakrylátová fólie

polypropylénová fólie

modrý inkoust

silikonizovaná pegoterátová fólie

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

3 transdermální náplasti

5 transdermálních náplastí

10 transdermálních náplastí

20 transdermálních náplastí

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Transdermální podání.

Zde zapíšte datum a čas, kdy jste si náplast nalepil/-a.

[3 transdermální náplasti]

Datum	Čas

[5 transdermálních náplastí]

Datum	Čas

[10 transdermálních náplastí]

Datum	Čas

[20 transdermálních náplastí]

Datum	Čas	Datum	Čas

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

Přeložte použitou náplast a vraťte do lékárny.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[viz Příloha I- doplň se národní údaje]

{Název a adresa}

{tel}

{fax}

{e-mail}

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

[doplň se národní údaje]

13. ČÍSLO ŠARŽE

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

[doplň se národní údaje]

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

[doplň se národní údaje]

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

SÁČEK

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Fentanyl-ratiopharm 100 µg/h TTS a další názvy (viz Příloha 1)

[viz Příloha I- doplní se národní údaje]

fentanylum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 transdermální náplast uvolňuje 100 mikrogramů fentanylu za hodinu. Náplast s plochou 30 cm² obsahuje 16,5 mg fentanylu.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Pomocné látky:

adhezivní polyakrylátová fólie

polypropylénová fólie

modrý inkoust

silikonizovaná pegoterátová fólie

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

1 transdermální náplast

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Transdermální podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

Přeložte použitou náplast a vraťte do lékárny.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[viz Příloha I- doplní se národní údaje]

{Název a adresa}
{tel}
{fax}
{e-mail}

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

[doplní se národní údaje]

13. ČÍSLO ŠARŽE

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

[doplní se národní údaje]

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

PŘÍBALOVÁ INFORMACE

PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

Fentanyl-ratiopharm 25 µg/h TTS a další názvy (viz Příloha 1)

[viz Příloha I- doplní se národní údaje]

(fentanylum)

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li případně další otázky, zeptejte se, prosím, svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám, a proto jej nedávejte žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoliv nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je *Fentanyl-ratiopharm* a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete *Fentanyl-ratiopharm* užívat
3. Jak se *Fentanyl-ratiopharm* užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Uchování přípravku *Fentanyl-ratiopharm*
6. Další informace

1. CO JE *Fentanyl-ratiopharm* A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Fentanyl je silné analgetikum ze skupiny opioidů.

Fentanyl, léčivá látka proti bolesti, přechází pomalu z náplasti do kůže a dále do těla.

Fentanyl-ratiopharm je určen k léčbě silné chronické bolesti, která může být zvládnuta pouze silnými analgetiky.

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE *Fentanyl-ratiopharm* UŽÍVAT

Neužívejte *Fentanyl-ratiopharm*

- jestliže jste precitlivělý(á) na léčivou látku nebo na kteroukoliv další složku přípravku;
- jestliže trpíte bolestí, která trvá pouze krátkou dobu, např. po chirurgickém výkonu;
- pokud máte závažně poškozený centrální nervový systém, např. po poranění mozku.

Zvláštní opatrnost při použití přípravku *Fentanyl-ratiopharm*

UPOZORNĚNÍ:

Fentanyl-ratiopharm je léčivý přípravek, který může ohrozit život dětí.

To platí i pro použité transdermální náplasti.

Je třeba si uvědomit, že vzhled tohoto léčivého přípravku může být pro dítě lákavý.

Fentanyl-ratiopharm může mít život ohrožující nežádoucí účinky u osob, které pravidelně neužívají opioidní analgetika vázaná na lékařský předpis.

Než začnete užívat přípravek *Fentanyl-ratiopharm*, měl(a) byste informovat svého lékaře, že trpíte některou z následujících poruch, protože riziko výskytu nežádoucích účinků je vyšší a lékař vám může v těchto případech předepsat nižší dávku fentanylu.

- astma, oslabené dýchání nebo jakékoliv onemocnění plic;
- nízký krevní tlak;
- porucha funkce jater;
- porucha funkce ledvin;
- poranění hlavy, nádor mozku, známky zvýšeného nitrolebního tlaku (např. bolest hlavy, poruchy vidění), změny ve stavu vědomí nebo ztráta vědomí nebo kóma;
- pomalá nepravidelná činnost srdeční (bradyarytmie)
- myasthenia gravis (onemocnění způsobující únavu a slabost svalů)

Informujte svého lékaře, pokud se během léčby objeví horečka, protože zvýšení tělesné teploty může způsobit, že se z náplasti bude uvolňovat a následně přecházet do kůže více léčivé látky. Z tohoto důvodu byste se měli vyvarovat vystavení náplasti na kůži působení přímého tepla jako jsou elektrické dečky a přikrývky, láhve s teplou vodou, sauna, solárium nebo horké vodní lázně. Je možné pohybovat se venku na slunci, ale v tomto případě musíte během horkých letních dnů chránit náplast oděvem.

Pokud se užívá *Fentanyl-ratiopharm* dlouhodobě, může se vyvinout tolerance, fyzická nebo psychická závislost na léčivý přípravek. Během léčby bolesti způsobené nádorem se to však pozoruje jen zřídka.

Pokud jste starší pacient nebo ve velmi špatném fyzickém stavu (kachektický pacient), lékař by vás měl sledovat pečlivěji a v případě potřeby vám předepíše snížené dávky.

Náplasti by se neměly stříhat na menší části, protože účinnost a bezpečnost takto dělených náplastí nebyla stanovena.

Použití u dětí

Fentanyl-ratiopharm by neměly být podávány dětem do 12 let, protože zkušenost s použitím náplastí u dětí není dostatečná. Výjimku lze udělat v případě, že lékař výslovně předepíše *Fentanyl-ratiopharm*.

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Prosím sdělte svému lékaři, pokud užíváte barbituráty (léky k léčbě poruchy spánku), buprenorfin, nalbufin nebo pentazocin (léky proti bolesti). Nedoporučuje se užívat tyto léky současně s přípravkem *Fentanyl-ratiopharm*.

Jestliže užíváte současně léky, které ovlivňují funkci mozku, je pravděpodobnější, že se objeví nežádoucí účinky, zejména obtíže s dýcháním. To se týká např.:

- léků k léčbě úzkosti (trankvilizéry);
- léků k léčbě deprese (antidepresiva);
- léků k léčbě psychických poruch (neuroleptika);
- anestetik, pokud máte dostat anestézii, informujte svého lékaře nebo zubního lékaře, že užíváte *Fentanyl-ratiopharm*;
- léků k léčbě poruch spánku (hypnotika, sedativa);
- léků k léčbě alergií nebo potíží při cestování (antihistaminika/antiemetika);
- jiných silných léků proti bolesti (opioidy);
- požívání alkoholu.

Pokud nejste pečlivě sledován/a lékařem, neměl/a byste užívat léčivé přípravky uvedené níže současně s přípravkem *Fentanyl-ratiopharm*.

Tyto léčivé přípravky mohou zvýšit účinky a nežádoucí účinky přípravku *Fentanyl-ratiopharm*. Týká se to např.:

- ritonaviru (k léčbě AIDS);
- ketokonazolu, itraconazolu (k léčbě plísňových onemocnění);
- diltiazemu (k léčbě srdečních onemocnění);
- cimetidinu (k léčbě onemocnění zažívacího ústrojí);
- makrolidových antibiotik (k léčbě infekčních onemocnění).

Prosím, informuje svého lékaře, že užíváte inhibitory MAO (např. moklobemid proti depresi nebo selegilin k léčbě Parkinsonovy choroby) nebo jste tyto léky užívali v průběhu posledních 14 dnů. Současné užívání těchto léků může zvýšit jejich toxicitu.

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval/a v nedávné době, včetně léků bez lékařského předpisu.

Užívání přípravku *Fentanyl-ratiopharm* s jídlem a pitím

Současné užívání přípravku *Fentanyl-ratiopharm* a alkoholických nápojů může zvýšit riziko vzniku závažných nežádoucích reakcí, může vyvolat dýchací obtíže, pokles krevního tlaku, hluboký útlum a kóma.

Těhotenství a kojení

Před tím, než začnete užívat jakýkoliv lék, měla byste se poradit se svým lékařem nebo lékárníkem. *Fentanyl-ratiopharm* neužívejte během porodu (včetně císařského řezu), protože fentanyl může způsobit dýchací obtíže u novorozence. Pokud otěhotníte během léčby přípravkem *Fentanyl-ratiopharm*, poraďte se s lékařem o další léčbě. *Fentanyl-ratiopharm* by se neměl užívat během těhotenství a kojení pokud lékař nepovažuje léčbu za nezbytnou. Bezpečnost používání fentanylu během těhotenství nebyla prokázána. Fentanyl přechází do mateřského mléka a může tak vyvolat nežádoucí účinky u kojenců, jako je útlum a oslabené dýchání. Mateřské mléko vytvořené během léčby fentanylem nebo 72 hodin po odstranění poslední náplasti by mělo být zlikvidováno.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Fentanyl-ratiopharm má významný vliv na schopnost řídit vozidla a obsluhovat stroje. Toto lze očekávat zejména na začátku léčby, při změně dávkování a při současném pití alkoholu nebo užívání trankvilizérů. Pokud jste užíval/a stejnou dávku přípravku *Fentanyl-ratiopharm* dlouhodobě, lékař může rozhodnout, že můžete řídit nebo obsluhovat nebezpečné přístroje. Bez souhlasu lékaře byste neměl/a řídit vozidla a obsluhovat stroje v případě, že užíváte *Fentanyl-ratiopharm*.

3. JAK SE *Fentanyl-ratiopharm* UŽÍVÁ

Vždy užívejte přípravek *Fentanyl-ratiopharm* přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Sílu přípravku *Fentanyl-ratiopharm*, která je pro Vás nevhodnější, stanoví lékař. Posoudí ji na základě: síly bolesti, Vašeho celkového stavu a způsobu předchozí léčby.

Podle reakce na léčbu může být síla nebo počet náplastí upraveny individuálně podle potřeby. Účinku je dosaženo během 24 hodin po přiložení první náplasti a účinek se postupně snižuje po odstranění náplasti

Nepřerušujte léčbu bez rady s lékařem.

První náplast začne účinkovat pomalu, může to trvat až jeden den, lékař Vám proto může dát jiný lék proti bolesti do té doby, než začne fentanylová transdermální náplast plně působit. Potom by měl *Fentanyl-ratiopharm* průběžně pomáhat od bolesti a mělo by být možné přestat užívat tyto doplňující léky proti bolesti. Je ale možné, že někdy budete ještě potřebovat tyto doplňující léky proti bolesti.

Jak použít *Fentanyl-ratiopharm*

- Vyberte rovnou, hladkou oblast kůže horní poloviny těla (trupu) nebo na horní části paže, kde není ochlupení, kde se nevyskytují drobná poranění, skvrny nebo jiné kožní projevy. Tato část těla nesmí být ozářena v souvislosti s radiační léčbou.
- Pokud je na kůži ochlupení, je třeba je ostříhat nůžkami. Kůži neholte, protože holení kůži dráždí. Pokud je třeba kůži omýt, omývejte jen vodou. Nepoužívejte mýdlo, olej, mycí prostředky, alkohol nebo jiné čistící prostředky, které mohou pokožku dráždit. Před přiložením náplasti se musí být kůže úplně suchá.
- Náplast musí být přiložena ihned po otevření obalu. Po odstranění krycí vrstvy se náplast pevně přitlačí ke kůži tlakem dlaně ruky po dobu asi 30 vteřin, aby byla jistota, že náplast je ke kůži dobře přilepena. Zvláštní pozornost věnujte zejména tomu, že okraje náplasti jsou pevně přilepeny.
- *Fentanyl-ratiopharm* se obvykle používá 72 hodin (3 dny). Na zevní obal si můžete napsat datum a čas, kdy jste si náplast nalepil(a). To Vám pomůže vzpomenout si, kdy máte náplast vyměnit.
- Plocha náplasti, která se přikládá ke kůži by neměla být vystavena působení tepla ze zevních tepelných zdrojů (viz bod „Zvláštní opatrnost při použití přípravku *Fentanyl-ratiopharm*“).
- Protože transdermální náplast je chráněna zevní vodě odolnou krycí vrstvou, je možné ji nosit i během sprchování.
- U dětí se dává přednost pro nalepení náplasti horní části zad, aby se zmenšila možnost odstranění náplasti.

Jak vyměnit transdermální náplast

- Náplast odstraňte po uplynutí doby, kterou stanovil lékař. Ve většině případů je to po 72 hodinách (3 dnech), u některých pacientů po 48 hodinách (2 dnech). Náplast se obvykle neuvolní sama. Pokud po odstranění náplasti zůstanou na kůži její zbytky, je třeba je očistit mýdlem a velkým množstvím vody.
- Použitou náplast přeložte na polovinu tak, aby lepivé okraje přiléhaly k sobě. Použité náplasti dejte zpět do zevního obalu a vyhodte je nebo v případě možnosti odneste do lékárny.
- Přiložte novou náplast podle výše popsaného postupu, ale na jiné místo na kůži. Na stejné místo na kůži je možné přiložit náplast nejdříve po 7 dnech.

Jestliže jste použil(a) více přípravku *Fentanyl-ratiopharm*, než jste měl(a)

V případě, že jste si nalepil(a) více náplastí než Vám lékař předepsal, odstraňte je a kontaktujte svého lékaře nebo nemocnici k posouzení stupně rizika.

Nejčastějším příznakem předávkování je oslabené dýchání. K příznakům poruchy dýchání patří abnormálně pomalé nebo mělké dýchání. Pokud zaznamenáte neobvykle pomalé a mělké dýchání, měl(a) byste ihned náplast odstranit a informovat neprodleně svého lékaře. V době čekání na lékaře je třeba udržovat pacienta při vědomí mluvením a třesením.

K dalším příznakům předávkování patří ospalost, nízká tělesná teplota, pomalý srdeční tep, snížené svalové napětí, hluboké zklidnění, ztráta svalové koordinace, zúžení očních zornic a křeče.

Jestliže jste zapomněl(a) užít pravidelnou dávku přípravku *Fentanyl-ratiopharm*

V žádném případě následující dávku nezdvojujte.

Měl(a) byste měnit náplast ve stejnou denní dobu každé tři dny (každých 72 hodin), pokud lékař nestanoví jinak. Jestliže jste na výměnu zapomněl(a), vyměňte náplast, jakmile si vzpomenete. Když si měníte náplast velmi opožděně, měl(a) byste kontaktovat svého lékaře, protože budete možná potřebovat navíc jiné analgetikum.

Následky přerušování léčby přípravkem *Fentanyl-ratiopharm*

Pokud uvažujete o přerušování léčby nebo jejím ukončení, je třeba se nejdříve poradit s lékařem o důvodech přerušování a o další léčbě.

Dlouhodobé užívání přípravku *Fentanyl-ratiopharm* může způsobit fyzickou závislost. Když přerušíte léčbu, nemusíte se cítit dobře.

Protože riziko vzniku příznaků z vysazení je větší, když je léčba přerušena náhle, neměl(a) byste nikdy přerušit léčbu přípravkem *Fentanyl-ratiopharm* sám(a), ale vždy byste se měl(a) poradit nejdříve s lékařem.

Pokud máte další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, může mít i *Fentanyl-ratiopharm* nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Výskyt nežádoucích účinků:

Velmi časté	více než 1 z 10 pacientů
Časté	u více než 1 ze 100, ale méně než 1 z 10 pacientů
Méně časté	u více než 1 z 1000, ale méně než 1 ze 100 pacientů
Vzácné	u více než 1 z 10 000, ale méně než 1 z 1000 pacientů
Velmi vzácné	u méně než 1 z 10 000 pacientů, včetně jednotlivých hlášených případů

Jestliže se u Vás vyskytne některý z následujících závažných velmi vzácných nežádoucích účinků, měl(a) byste přerušit léčbu a okamžitě vyhledat svého lékaře nebo navštívit nemocnici: závažná respirační deprese (těžká dušnost, chrčivý dech) nebo úplná zástava činnosti zaživačím ústrojí (křečovitá bolest, zvracení, plynatost).

Další nežádoucí účinky

Velmi časté:	Ospalost, bolest hlavy, závratě, nevolnost, zvracení, zácpa, pocení, svědění. Svědění obvykle vymizí během jednoho dne po odstranění náplasti.
Časté:	Pocit neobvykle silné ospalosti a únavy (tlumivý účinek na funkci mozku), nervozita, ztráta chuti k jídlu, sucho v ústech, bolesti žaludku, kožní reakce v místě přiložení náplasti.
Méně časté:	Nepřirozený pocit radosti, ztráta paměti, potíže se spaním, halucinace, neklid, třes, poruchy čítí, poruchy řeči, pokles nebo vzestup krevního tlaku a tepové srdeční frekvence, obtížné dýchání, průjem, obtížné močení, kožní vyrážka, zarudnutí kůže (erytém). Kožní vyrážka a zarudnutí kůže obvykle vymizí během jednoho dne po odstranění náplasti.
Vzácné:	Nepravidelná činnost srdeční, rozšíření žil, škytavka, hromadění vody ve tkáních, pocit chladu.
Velmi vzácné:	Celkové akutní alergické reakce s poklesem krevního tlaku a/nebo dýchacími obtížemi (anafylaktické reakce), klamné myšlenky, stavy vzrušení, ztráta fyzické síly, deprese, úzkost, zmatenost, sexuální poruchy, záchvaty (včetně klonických křečí a záchvatů grand mal), snížená ostrost zraku, zhoršené dýchání (útlum dýchání), zástava dýchání (apnoe), bolestivá plynatost, neprůchodnost zaživačím ústrojí, bolest v močovém měchýři, snížené vylučování moči než normálně (snížená exkrece moči).

Jestliže byl *Fentanyl-ratiopharm* podáván již po určitou dobu, může se stát, že náplasti budou méně účinné a že bude třeba dávkování upravit (může se vyvinout tolerance).

Může se též vyvinout fyzická závislost a v případě, že náhle přerušíte léčbu, můžete pociťovat příznaky z vysazení. K těmto příznakům patří nevolnost, zvracení, průjem, úzkost a třesavka. Pokud se kterýkoliv z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

5. UCHOVÁVÁNÍ PŘÍPRAVKU *Fentanyl-ratiopharm*

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí a to i použité náplasti. V transdermální náplasti zůstává i po použití značné množství léčivé látky.

Přípravek nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na obalu za zkratkou Exp. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Z hlediska ochrany životního prostředí a bezpečnosti musí být použité náplasti i nepoužité náplasti s prošlou dobou použitelnosti vráceny do lékárny k likvidaci.

Použité náplasti přeložte na polovinu přilnavými plochami náplasti k sobě a uchovávejte v zevním obalu než budou předány k likvidaci do lékárny.

6. DALŠÍ INFORMACE

Co přípravek *Fentanyl-ratiopharm* obsahuje

- Léčivou látkou je fentanylum.

1 transdermální náplast uvolňuje 25 mikrogramů fentanylu za hodinu. 1 transdermální náplast s plochou 7,5 cm² obsahuje 4,125 mg fentanylu.

- Pomocné látky jsou:

Adhezivní vrstva: Adhezivní polyakrylátová fólie

Krycí fólie: Polypropylénová fólie, modrý inkoust

Ochranná odnímatelná fólie: Silikonizovaná pegoterátová fólie

Jak přípravek *Fentanyl-ratiopharm* vypadá a co obsahuje toto balení

Průhledná bezbarvá transdermální náplast s přilnavou spodní vrstvou pro nalepení na kůži.

Transdermální náplasti mají modrý potisk s označením síly přípravku.

Velikost balení přípravku *Fentanyl-ratiopharm*: 3, 5, 10 nebo 20 transdermálních náplastí v 1 balení.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

[viz Příloha I- doplní se národní údaje]

{Název a adresa}

{tel}

{fax}

{e-mail}

Výrobce

Merckle GmbH

Ludwig-Merckle-Str. 3

89143 Blaubeuren
Německo

Tento léčivý přípravek je v členských státech EHP registrován pod těmito názvy:

DE/H/0740/01/MR

Rakousko	Fenturogenox 25 µg/h - transdermales Matrixpflaster
Německo	Fentanyl-ratiopharm 25 µg/h TTS
Španělsko	Fentanilo Matrix ratiomed 25 microgramos/h parches transdérmicos EFG
Francie	Fentanyl-ratio 25 µg/h, dispositif transdermique
Nizozemsko	Fentanyl ratiopharm 25, pleister voor transdermaal gebruik 25 µg/uur
Velká Británie	Ribofen 25 microgram/hr Transdermal patch

Tato příbalová informace byla naposledy schválena {MM/RRRR}.

[doplní se národní údaje]

PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

Fentanyl-ratiopharm 50 µg/h TTS a další názvy (viz Příloha 1)

[viz Příloha I- doplní se národní údaje]

(fentanylum)

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li případně další otázky, zeptejte se, prosím, svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám, a proto jej nedávejte žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoliv nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je *Fentanyl-ratiopharm* a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete *Fentanyl-ratiopharm* užívat
3. Jak se *Fentanyl-ratiopharm* užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Uchování přípravku *Fentanyl-ratiopharm*
6. Další informace

1. CO JE *Fentanyl-ratiopharm* A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Fentanyl je silné analgetikum ze skupiny opioidů.

Fentanyl, léčivá látka proti bolesti, přechází pomalu z náplasti do kůže a dále do těla.

Fentanyl-ratiopharm je určen k léčbě silné chronické bolesti, která může být zvládnuta pouze silnými analgetiky.

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE *Fentanyl-ratiopharm* UŽÍVAT

Neužívejte *Fentanyl-ratiopharm*

- jestliže jste precitlivělý(á) na léčivou látku nebo na kteroukoliv další složku přípravku;
- jestliže trpíte bolestí, která trvá pouze krátkou dobu, např. po chirurgickém výkonu;
- pokud máte závažně poškozený centrální nervový systém, např. po poranění mozku.

Zvláštní opatrnost při použití přípravku *Fentanyl-ratiopharm*

UPOZORNĚNÍ:

Fentanyl-ratiopharm je léčivý přípravek, který může ohrozit život dětí.

To platí i pro použité transdermální náplasti.

Je třeba si uvědomit, že vzhled tohoto léčivého přípravku může být pro dítě lákavý.

Fentanyl-ratiopharm může mít život ohrožující nežádoucí účinky u osob, které pravidelně neužívají opioidní analgetika vázaná na lékařský předpis.

Než začnete užívat přípravek *Fentanyl-ratiopharm*, měl(a) byste informovat svého lékaře, že trpíte některou z následujících poruch, protože riziko výskytu nežádoucích účinků je vyšší a lékař vám může v těchto případech předepsat nižší dávku fentanylu.

- astma, oslabené dýchání nebo jakékoliv onemocnění plic;
- nízký krevní tlak;
- porucha funkce jater;
- porucha funkce ledvin;
- poranění hlavy, nádor mozku, známky zvýšeného nitrolebního tlaku (např. bolest hlavy, poruchy vidění), změny ve stavu vědomí nebo ztráta vědomí nebo kóma;
- pomalá nepravidelná činnost srdeční (bradyarytmie)
- myasthenia gravis (onemocnění způsobující únavu a slabost svalů)

Informujte svého lékaře, pokud se během léčby objeví horečka, protože zvýšení tělesné teploty může způsobit, že se z náplasti bude uvolňovat a následně přecházet do kůže více léčivé látky. Z tohoto důvodu byste se měli vyvarovat vystavení náplasti na kůži působení přímého tepla jako jsou elektrické dečky a přikrývky, láhve s teplou vodou, sauna, solárium nebo horké vodní lázně. Je možné pohybovat se venku na slunci, ale v tomto případě musíte během horkých letních dnů chránit náplast oděvem.

Pokud se užívá *Fentanyl-ratiopharm* dlouhodobě, může se vyvinout tolerance, fyzická nebo psychická závislost na léčivý přípravek. Během léčby bolesti způsobené nádorem se to však pozoruje jen zřídka.

Pokud jste starší pacient nebo ve velmi špatném fyzickém stavu (kachektický pacient), lékař by vás měl sledovat pečlivěji a v případě potřeby vám předepíše snížené dávky.

Náplasti by se neměly stříhat na menší části, protože účinnost a bezpečnost takto dělených náplastí nebyla stanovena.

Použití u dětí

Fentanyl-ratiopharm by neměly být podávány dětem do 12 let, protože zkušenost s použitím náplastí u dětí není dostatečná. Výjimku lze udělat v případě, že lékař výslovně předepíše *Fentanyl-ratiopharm*.

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Prosím sdělte svému lékaři, pokud užíváte barbituráty (léky k léčbě poruchy spánku), buprenorfin, nalbufin nebo pentazocin (léky proti bolesti). Nedoporučuje se užívat tyto léky současně s přípravkem *Fentanyl-ratiopharm*.

Jestliže užíváte současně léky, které ovlivňují funkci mozku, je pravděpodobnější, že se objeví nežádoucí účinky, zejména obtíže s dýcháním. To se týká např.:

- léků k léčbě úzkosti (trankvilizéry);
- léků k léčbě deprese (antidepresiva);
- léků k léčbě psychických poruch (neuroleptika);
- anestetik, pokud máte dostat anestézii, informujte svého lékaře nebo zubního lékaře, že užíváte *Fentanyl-ratiopharm*;
- léků k léčbě poruch spánku (hypnotika, sedativa);
- léků k léčbě alergií nebo potíží při cestování (antihistaminika/antiemetika);
- jiných silných léků proti bolesti (opioidy);
- požívání alkoholu.

Pokud nejste pečlivě sledován/a lékařem, neměl/a byste užívat léčivé přípravky uvedené níže současně s přípravkem *Fentanyl-ratiopharm*.

Tyto léčivé přípravky mohou zvýšit účinky a nežádoucí účinky přípravku *Fentanyl-ratiopharm*. Týká se to např.:

- ritonaviru (k léčbě AIDS);
- ketokonazolu, itraconazolu (k léčbě plísňových onemocnění);
- diltiazemu (k léčbě srdečních onemocnění);
- cimetidinu (k léčbě onemocnění zažívacího ústrojí);
- makrolidových antibiotik (k léčbě infekčních onemocnění).

Prosím, informuje svého lékaře, že užíváte inhibitory MAO (např. moklobemid proti depresi nebo selegilin k léčbě Parkinsonovy choroby) nebo jste tyto léky užívali v průběhu posledních 14 dnů. Současné užívání těchto léků může zvýšit jejich toxicitu.

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval/a v nedávné době, včetně léků bez lékařského předpisu.

Užívání přípravku *Fentanyl-ratiopharm* s jídlem a pitím

Současné užívání přípravku *Fentanyl-ratiopharm* a alkoholických nápojů může zvýšit riziko vzniku závažných nežádoucích reakcí, může vyvolat dýchací obtíže, pokles krevního tlaku, hluboký útlum a kóma.

Těhotenství a kojení

Před tím, než začnete užívat jakýkoliv lék, měla byste se poradit se svým lékařem nebo lékárníkem. *Fentanyl-ratiopharm* neužívejte během porodu (včetně císařského řezu), protože fentanyl může způsobit dýchací obtíže u novorozence. Pokud otěhotníte během léčby přípravkem *Fentanyl-ratiopharm*, poraďte se s lékařem o další léčbě. *Fentanyl-ratiopharm* by se neměl užívat během těhotenství a kojení pokud lékař nepovažuje léčbu za nezbytnou. Bezpečnost používání fentanylu během těhotenství nebyla prokázána. Fentanyl přechází do mateřského mléka a může tak vyvolat nežádoucí účinky u kojenců, jako je útlum a oslabené dýchání. Mateřské mléko vytvořené během léčby fentanylem nebo 72 hodin po odstranění poslední náplasti by mělo být zlikvidováno.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Fentanyl-ratiopharm má významný vliv na schopnost řídit vozidla a obsluhovat stroje. Toto lze očekávat zejména na začátku léčby, při změně dávkování a při současném pití alkoholu nebo užívání trankvilizérů. Pokud jste užíval/a stejnou dávku přípravku *Fentanyl-ratiopharm* dlouhodobě, lékař může rozhodnout, že můžete řídit nebo obsluhovat nebezpečné přístroje. Bez souhlasu lékaře byste neměl/a řídit vozidla a obsluhovat stroje v případě, že užíváte *Fentanyl-ratiopharm*.

3. JAK SE *Fentanyl-ratiopharm* UŽÍVÁ

Vždy užívejte přípravek *Fentanyl-ratiopharm* přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Sílu přípravku *Fentanyl-ratiopharm*, která je pro Vás nevhodnější, stanoví lékař. Posoudí ji na základě: síly bolesti, Vašeho celkového stavu a způsobu předchozí léčby.

Podle reakce na léčbu může být síla nebo počet náplastí upraveny individuálně podle potřeby. Účinku je dosaženo během 24 hodin po přiložení první náplasti a účinek se postupně snižuje po odstranění náplasti

Nepřerušujte léčbu bez rady s lékařem.

První náplast začne účinkovat pomalu, může to trvat až jeden den, lékař Vám proto může dát jiný lék proti bolesti do té doby, než začne fentanylová transdermální náplast plně působit. Potom by měl *Fentanyl-ratiopharm* průběžně pomáhat od bolesti a mělo by být možné přestat užívat tyto doplňující léky proti bolesti. Je ale možné, že někdy budete ještě potřebovat tyto doplňující léky proti bolesti.

Jak použít *Fentanyl-ratiopharm*

- Vyberte rovnou, hladkou oblast kůže horní poloviny těla (trupu) nebo na horní části paže, kde není ochlupení, kde se nevyskytují drobná poranění, skvrny nebo jiné kožní projevy. Tato část těla nesmí být ozářena v souvislosti s radiační léčbou.
- Pokud je na kůži ochlupení, je třeba je ostříhat nůžkami. Kůži neholte, protože holení kůži dráždí. Pokud je třeba kůži omýt, omývejte jen vodou. Nepoužívejte mýdlo, olej, mycí prostředky, alkohol nebo jiné čistící prostředky, které mohou pokožku dráždit. Před přiložením náplasti se musí být kůže úplně suchá.
- Náplast musí být přiložena ihned po otevření obalu. Po odstranění krycí vrstvy se náplast pevně přitlačí ke kůži tlakem dlaně ruky po dobu asi 30 vteřin, aby byla jistota, že náplast je ke kůži dobře přilepena. Zvláštní pozornost věnujte zejména tomu, že okraje náplasti jsou pevně přilepeny.
- *Fentanyl-ratiopharm* se obvykle používá 72 hodin (3 dny). Na zevní obal si můžete napsat datum a čas, kdy jste si náplast nalepil(a). To Vám pomůže vzpomenout si, kdy máte náplast vyměnit.
- Plocha náplasti, která se přikládá ke kůži by neměla být vystavena působení tepla ze zevních tepelných zdrojů (viz bod „Zvláštní opatrnost při použití přípravku *Fentanyl-ratiopharm*“).
- Protože transdermální náplast je chráněna zevní vodě odolnou krycí vrstvou, je možné ji nosit i během sprchování.
- U dětí se dává přednost pro nalepení náplasti horní části zad, aby se zmenšila možnost odstranění náplasti.

Jak vyměnit transdermální náplast

- Náplast odstraňte po uplynutí doby, kterou stanovil lékař. Ve většině případů je to po 72 hodinách (3 dnech), u některých pacientů po 48 hodinách (2 dnech). Náplast se obvykle neuvolní sama. Pokud po odstranění náplasti zůstanou na kůži její zbytky, je třeba je očistit mýdlem a velkým množstvím vody.
- Použitou náplast přeložte na polovinu tak, aby lepivé okraje přiléhaly k sobě. Použité náplasti dejte zpět do zevního obalu a vyhodte je nebo v případě možnosti odneste do lékárny.
- Přiložte novou náplast podle výše popsaného postupu, ale na jiné místo na kůži. Na stejné místo na kůži je možné přiložit náplast nejdříve po 7 dnech.

Jestliže jste použil(a) více přípravku *Fentanyl-ratiopharm*, než jste měl(a)

V případě, že jste si nalepil(a) více náplastí než Vám lékař předepsal, odstraňte je a kontaktujte svého lékaře nebo nemocnici k posouzení stupně rizika.

Nejčastějším příznakem předávkování je oslabené dýchání. K příznakům poruchy dýchání patří abnormálně pomalé nebo mělké dýchání. Pokud zaznamenáte neobvykle pomalé a mělké dýchání, měl(a) byste ihned náplast odstranit a informovat neprodleně svého lékaře. V době čekání na lékaře je třeba udržovat pacienta při vědomí mluvením a třesením.

K dalším příznakům předávkování patří ospalost, nízká tělesná teplota, pomalý srdeční tep, snížené svalové napětí, hluboké zklidnění, ztráta svalové koordinace, zúžení očních zornic a křeče.

Jestliže jste zapomněl(a) užít pravidelnou dávku přípravku *Fentanyl-ratiopharm*

V žádném případě následující dávku nezdvojujte.

Měl(a) byste měnit náplast ve stejnou denní dobu každé tři dny (každých 72 hodin), pokud lékař nestanoví jinak. Jestliže jste na výměnu zapomněl(a), vyměňte náplast, jakmile si vzpomenete. Když si měníte náplast velmi opožděně, měl(a) byste kontaktovat svého lékaře, protože budete možná potřebovat navíc jiné analgetikum.

Následky přerušování léčby přípravkem *Fentanyl-ratiopharm*

Pokud uvažujete o přerušování léčby nebo jejím ukončení, je třeba se nejdříve poradit s lékařem o důvodech přerušování a o další léčbě.

Dlouhodobé užívání přípravku *Fentanyl-ratiopharm* může způsobit fyzickou závislost. Když přerušíte léčbu, nemusíte se cítit dobře.

Protože riziko vzniku příznaků z vysazení je větší, když je léčba přerušena náhle, neměl(a) byste nikdy přerušit léčbu přípravkem *Fentanyl-ratiopharm* sám(a), ale vždy byste se měl(a) poradit nejdříve s lékařem.

Pokud máte další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, může mít i *Fentanyl-ratiopharm* nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Výskyt nežádoucích účinků:

Velmi časté	více než 1 z 10 pacientů
Časté	u více než 1 ze 100, ale méně než 1 z 10 pacientů
Méně časté	u více než 1 z 1000, ale méně než 1 ze 100 pacientů
Vzácné	u více než 1 z 10 000, ale méně než 1 z 1000 pacientů
Velmi vzácné	u méně než 1 z 10 000 pacientů, včetně jednotlivých hlášených případů

Jestliže se u Vás vyskytne některý z následujících závažných velmi vzácných nežádoucích účinků, měl(a) byste přerušit léčbu a okamžitě vyhledat svého lékaře nebo navštívit nemocnici: závažná respirační deprese (těžká dušnost, chrčivý dech) nebo úplná zástava činnosti zaživačím ústrojí (křečovitá bolest, zvracení, plynatost).

Další nežádoucí účinky

Velmi časté:	Ospalost, bolest hlavy, závratě, nevolnost, zvracení, zácpa, pocení, svědění. Svědění obvykle vymizí během jednoho dne po odstranění náplasti.
Časté:	Pocit neobvykle silné ospalosti a únavy (tlumivý účinek na funkci mozku), nervozita, ztráta chuti k jídlu, sucho v ústech, bolesti žaludku, kožní reakce v místě přiložení náplasti.
Méně časté:	Nepřirozený pocit radosti, ztráta paměti, potíže se spaním, halucinace, neklid, třes, poruchy čítí, poruchy řeči, pokles nebo vzestup krevního tlaku a tepové srdeční frekvence, obtížné dýchání, průjem, obtížné močení, kožní vyrážka, zarudnutí kůže (erytém). Kožní vyrážka a zarudnutí kůže obvykle vymizí během jednoho dne po odstranění náplasti.
Vzácné:	Nepravidelná činnost srdeční, rozšíření žil, škytavka, hromadění vody ve tkáních, pocit chladu.
Velmi vzácné:	Celkové akutní alergické reakce s poklesem krevního tlaku a/nebo dýchacími obtížemi (anafylaktické reakce), klamné myšlenky, stavy vzrušení, ztráta fyzické síly, deprese, úzkost, zmatenost, sexuální poruchy, záchvaty (včetně klonických křečí a záchvatů grand mal), snížená ostrost zraku, zhoršené dýchání (útlum dýchání), zástava dýchání (apnoe), bolestivá plynatost, neprůchodnost zaživačím ústrojí, bolest v močovém měchýři, snížené vylučování moči než normálně (snížená exkrece moči).

Jestliže byl *Fentanyl-ratiopharm* podáván již po určitou dobu, může se stát, že náplasti budou méně účinné a že bude třeba dávkování upravit (může se vyvinout tolerance).

Může se též vyvinout fyzická závislost a v případě, že náhle přerušíte léčbu, můžete pociťovat příznaky z vysazení. K těmto příznakům patří nevolnost, zvracení, průjem, úzkost a třesavka. Pokud se kterýkoliv z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

5. UCHOVÁVÁNÍ PŘÍPRAVKU *Fentanyl-ratiopharm*

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí a to i použité náplasti. V transdermální náplasti zůstává i po použití značné množství léčivé látky.

Přípravek nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na obalu za zkratkou Exp. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Z hlediska ochrany životního prostředí a bezpečnosti musí být použité náplasti i nepoužité náplasti s prošlou dobou použitelnosti vráceny do lékárny k likvidaci.

Použité náplasti přeložte na polovinu přilnavými plochami náplasti k sobě a uchovávejte v zevním obalu než budou předány k likvidaci do lékárny.

6. DALŠÍ INFORMACE

Co přípravek *Fentanyl-ratiopharm* obsahuje

- Léčivou látkou je fentanylum.

1 transdermální náplast uvolňuje 50 mikrogramů fentanylu za hodinu. 1 transdermální náplast s plochou 15 cm² obsahuje 8,25 mg fentanylu.

- Pomocné látky jsou:

Adhezivní vrstva: Adhezivní polyakrylátová fólie

Krycí fólie: Polypropylénová fólie, modrý inkoust

Ochranná odnímatelná fólie: Silikonizovaná pegoterátová fólie

Jak přípravek *Fentanyl-ratiopharm* vypadá a co obsahuje toto balení

Průhledná bezbarvá transdermální náplast s přilnavou spodní vrstvou pro nalepení na kůži.

Transdermální náplasti mají modrý potisk s označením síly přípravku.

Velikost balení přípravku *Fentanyl-ratiopharm*: 3, 5, 10 nebo 20 transdermálních náplastí v 1 balení.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

[viz Příloha I- doplní se národní údaje]

{Název a adresa}

{tel}

{fax}

{e-mail}

Výrobce

Merckle GmbH

Ludwig-Merckle-Str. 3

89143 Blaubeuren
Německo

Tento léčivý přípravek je v členských státech EHP registrován pod těmito názvy:

DE/H/07740/02/MR

Rakousko	Fenturogenox 50 µg/h - transdermales Matrixpflaster
Německo	Fentanyl-ratiopharm 50 µg/h TTS
Španělsko	Fentanilo Matrix ratiomed 50 microgramos/h parches transdérmicos EFG
Francie	Fentanyl-ratio 50 µg/h, dispositif transdermique
Nizozemsko	Fentanyl ratiopharm 50, pleister voor transdermaal gebruik 50 µg/uur
Velká Británie	Ribofen 50 microgram/hr Transdermal patch

Tato příbalová informace byla naposledy schválena {MM/RRRR}.

[doplň se národní údaje]

PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

Fentanyl-ratiopharm 75 µg/h TTS a další názvy (viz Příloha 1)

[viz Příloha I- doplní se národní údaje]

(fentanylum)

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li případně další otázky, zeptejte se, prosím, svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám, a proto jej nedávejte žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoliv nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je *Fentanyl-ratiopharm* a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete *Fentanyl-ratiopharm* užívat
3. Jak se *Fentanyl-ratiopharm* užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Uchovávání přípravku *Fentanyl-ratiopharm*
6. Další informace

1. CO JE *Fentanyl-ratiopharm* A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Fentanyl je silné analgetikum ze skupiny opioidů.

Fentanyl, léčivá látka proti bolesti, přechází pomalu z náplasti do kůže a dále do těla.

Fentanyl-ratiopharm je určen k léčbě silné chronické bolesti, která může být zvládnuta pouze silnými analgetiky.

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE *Fentanyl-ratiopharm* UŽÍVAT

Neužívejte *Fentanyl-ratiopharm*

- jestliže jste precitlivělý(á) na léčivou látku nebo na kteroukoliv další složku přípravku;
- jestliže trpíte bolestí, která trvá pouze krátkou dobu, např. po chirurgickém výkonu;
- pokud máte závažně poškozený centrální nervový systém, např. po poranění mozku.

Zvláštní opatrnost při použití přípravku *Fentanyl-ratiopharm*

UPOZORNĚNÍ:

Fentanyl-ratiopharm je léčivý přípravek, který může ohrozit život dětí.

To platí i pro použité transdermální náplasti.

Je třeba si uvědomit, že vzhled tohoto léčivého přípravku může být pro dítě lákavý.

Fentanyl-ratiopharm může mít život ohrožující nežádoucí účinky u osob, které pravidelně neužívají opioidní analgetika vázaná na lékařský předpis.

Než začnete užívat přípravek *Fentanyl-ratiopharm*, měl(a) byste informovat svého lékaře, že trpíte některou z následujících poruch, protože riziko výskytu nežádoucích účinků je vyšší a lékař vám může v těchto případech předepsat nižší dávku fentanylu.

- astma, oslabené dýchání nebo jakékoliv onemocnění plic;
- nízký krevní tlak;
- porucha funkce jater;
- porucha funkce ledvin;
- poranění hlavy, nádor mozku, známky zvýšeného nitrolebního tlaku (např. bolest hlavy, poruchy vidění), změny ve stavu vědomí nebo ztráta vědomí nebo kóma;
- pomalá nepravidelná činnost srdeční (bradyarytmie)
- myasthenia gravis (onemocnění způsobující únavu a slabost svalů)

Informujte svého lékaře, pokud se během léčby objeví horečka, protože zvýšení tělesné teploty může způsobit, že se z náplasti bude uvolňovat a následně přecházet do kůže více léčivé látky. Z tohoto důvodu byste se měli vyvarovat vystavení náplasti na kůži působení přímého tepla jako jsou elektrické dečky a přikrývky, láhve s teplou vodou, sauna, solárium nebo horké vodní lázně. Je možné pohybovat se venku na slunci, ale v tomto případě musíte během horkých letních dnů chránit náplast oděvem.

Pokud se užívá *Fentanyl-ratiopharm* dlouhodobě, může se vyvinout tolerance, fyzická nebo psychická závislost na léčivý přípravek. Během léčby bolesti způsobené nádorem se to však pozoruje jen zřídka.

Pokud jste starší pacient nebo ve velmi špatném fyzickém stavu (kachektický pacient), lékař by vás měl sledovat pečlivěji a v případě potřeby vám předepíše snížené dávky.

Náplasti by se neměly stříhat na menší části, protože účinnost a bezpečnost takto dělených náplastí nebyla stanovena.

Použití u dětí

Fentanyl-ratiopharm by neměly být podávány dětem do 12 let, protože zkušenost s použitím náplastí u dětí není dostatečná. Výjimku lze udělat v případě, že lékař výslovně předepíše *Fentanyl-ratiopharm*.

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Prosím sdělte svému lékaři, pokud užíváte barbituráty (léky k léčbě poruchy spánku), buprenorfin, nalbufin nebo pentazocin (léky proti bolesti). Nedoporučuje se užívat tyto léky současně s přípravkem *Fentanyl-ratiopharm*.

Jestliže užíváte současně léky, které ovlivňují funkci mozku, je pravděpodobnější, že se objeví nežádoucí účinky, zejména obtíže s dýcháním. To se týká např.:

- léků k léčbě úzkosti (trankvilizéry);
- léků k léčbě deprese (antidepresiva);
- léků k léčbě psychických poruch (neuroleptika);
- anestetik, pokud máte dostat anestézii, informujte svého lékaře nebo zubního lékaře, že užíváte *Fentanyl-ratiopharm*;
- léků k léčbě poruch spánku (hypnotika, sedativa);
- léků k léčbě alergií nebo potíží při cestování (antihistaminika/antiemetika);
- jiných silných léků proti bolesti (opioidy);
- požívání alkoholu.

Pokud nejste pečlivě sledován/a lékařem, neměl/a byste užívat léčivé přípravky uvedené níže současně s přípravkem *Fentanyl-ratiopharm*.

Tyto léčivé přípravky mohou zvýšit účinky a nežádoucí účinky přípravku *Fentanyl-ratiopharm*. Týká se to např.:

- ritonaviru (k léčbě AIDS);
- ketokonazolu, itraconazolu (k léčbě plísňových onemocnění);
- diltiazemu (k léčbě srdečních onemocnění);
- cimetidinu (k léčbě onemocnění zažívacího ústrojí);
- makrolidových antibiotik (k léčbě infekčních onemocnění).

Prosím, informuje svého lékaře, že užíváte inhibitory MAO (např. moklobemid proti depresi nebo selegilin k léčbě Parkinsonovy choroby) nebo jste tyto léky užívali v průběhu posledních 14 dnů. Současné užívání těchto léků může zvýšit jejich toxicitu.

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval/a v nedávné době, včetně léků bez lékařského předpisu.

Užívání přípravku *Fentanyl-ratiopharm* s jídlem a pitím

Současné užívání přípravku *Fentanyl-ratiopharm* a alkoholických nápojů může zvýšit riziko vzniku závažných nežádoucích reakcí, může vyvolat dýchací obtíže, pokles krevního tlaku, hluboký útlum a kóma.

Těhotenství a kojení

Před tím, než začnete užívat jakýkoliv lék, měla byste se poradit se svým lékařem nebo lékárníkem. *Fentanyl-ratiopharm* neužívejte během porodu (včetně císařského řezu), protože fentanyl může způsobit dýchací obtíže u novorozence. Pokud otěhotníte během léčby přípravkem *Fentanyl-ratiopharm*, poraďte se s lékařem o další léčbě. *Fentanyl-ratiopharm* by se neměl užívat během těhotenství a kojení pokud lékař nepovažuje léčbu za nezbytnou. Bezpečnost používání fentanylu během těhotenství nebyla prokázána. Fentanyl přechází do mateřského mléka a může tak vyvolat nežádoucí účinky u kojenců, jako je útlum a oslabené dýchání. Mateřské mléko vytvořené během léčby fentanylem nebo 72 hodin po odstranění poslední náplasti by mělo být zlikvidováno.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Fentanyl-ratiopharm má významný vliv na schopnost řídit vozidla a obsluhovat stroje. Toto lze očekávat zejména na začátku léčby, při změně dávkování a při současném pití alkoholu nebo užívání trankvilizérů. Pokud jste užíval/a stejnou dávku přípravku *Fentanyl-ratiopharm* dlouhodobě, lékař může rozhodnout, že můžete řídit nebo obsluhovat nebezpečné přístroje. Bez souhlasu lékaře byste neměl/a řídit vozidla a obsluhovat stroje v případě, že užíváte *Fentanyl-ratiopharm*.

3. JAK SE *Fentanyl-ratiopharm* UŽÍVÁ

Vždy užívejte přípravek *Fentanyl-ratiopharm* přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Sílu přípravku *Fentanyl-ratiopharm*, která je pro Vás nevhodnější, stanoví lékař. Posoudí ji na základě: síly bolesti, Vašeho celkového stavu a způsobu předchozí léčby.

Podle reakce na léčbu může být síla nebo počet náplastí upraveny individuálně podle potřeby. Účinku je dosaženo během 24 hodin po přiložení první náplasti a účinek se postupně snižuje po odstranění náplasti

Nepřerušujte léčbu bez rady s lékařem.

První náplast začne účinkovat pomalu, může to trvat až jeden den, lékař Vám proto může dát jiný lék proti bolesti do té doby, než začne fentanylová transdermální náplast plně působit. Potom by měl *Fentanyl-ratiopharm* průběžně pomáhat od bolesti a mělo by být možné přestat užívat tyto doplňující léky proti bolesti. Je ale možné, že někdy budete ještě potřebovat tyto doplňující léky proti bolesti.

Jak použít *Fentanyl-ratiopharm*

- Vyberte rovnou, hladkou oblast kůže horní poloviny těla (trupu) nebo na horní části paže, kde není ochlupení, kde se nevyskytují drobná poranění, skvrny nebo jiné kožní projevy. Tato část těla nesmí být ozářena v souvislosti s radiační léčbou.
- Pokud je na kůži ochlupení, je třeba je ostříhat nůžkami. Kůži neholte, protože holení kůži dráždí. Pokud je třeba kůži omýt, omývejte jen vodou. Nepoužívejte mýdlo, olej, mycí prostředky, alkohol nebo jiné čisticí prostředky, které mohou pokožku dráždit. Před přiložením náplasti se musí být kůže úplně suchá.
- Náplast musí být přiložena ihned po otevření obalu. Po odstranění krycí vrstvy se náplast pevně přitlačí ke kůži tlakem dlaně ruky po dobu asi 30 vteřin, aby byla jistota, že náplast je ke kůži dobře přilepena. Zvláštní pozornost věnujte zejména tomu, že okraje náplasti jsou pevně přilepeny.
- *Fentanyl-ratiopharm* se obvykle používá 72 hodin (3 dny). Na zevní obal si můžete napsat datum a čas, kdy jste si náplast nalepil(a). To Vám pomůže vzpomenout si, kdy máte náplast vyměnit.
- Plocha náplasti, která se přikládá ke kůži by neměla být vystavena působení tepla ze zevních tepelných zdrojů (viz bod „Zvláštní opatrnost při použití přípravku *Fentanyl-ratiopharm*“).
- Protože transdermální náplast je chráněna zevní vodě odolnou krycí vrstvou, je možné ji nosit i během sprchování.
- U dětí se dává přednost pro nalepení náplasti horní části zad, aby se zmenšila možnost odstranění náplasti.

Jak vyměnit transdermální náplast

- Náplast odstraňte po uplynutí doby, kterou stanovil lékař. Ve většině případů je to po 72 hodinách (3 dnech), u některých pacientů po 48 hodinách (2 dnech). Náplast se obvykle neuvolní sama. Pokud po odstranění náplasti zůstanou na kůži její zbytky, je třeba je očistit mýdlem a velkým množstvím vody.
- Použitou náplast přeložte na polovinu tak, aby lepivé okraje přiléhaly k sobě. Použité náplasti dejte zpět do zevního obalu a vyhodte je nebo v případě možnosti odneste do lékárny.
- Přiložte novou náplast podle výše popsaného postupu, ale na jiné místo na kůži. Na stejné místo na kůži je možné přiložit náplast nejdříve po 7 dnech.

Jestliže jste použil(a) více přípravku *Fentanyl-ratiopharm*, než jste měl(a)

V případě, že jste si nalepil(a) více náplastí než Vám lékař předepsal, odstraňte je a kontaktujte svého lékaře nebo nemocnici k posouzení stupně rizika.

Nejčastějším příznakem předávkování je oslabené dýchání. K příznakům poruchy dýchání patří abnormálně pomalé nebo mělké dýchání. Pokud zaznamenáte neobvykle pomalé a mělké dýchání, měl(a) byste ihned náplast odstranit a informovat neprodleně svého lékaře. V době čekání na lékaře je třeba udržovat pacienta při vědomí mluvením a třesením.

K dalším příznakům předávkování patří ospalost, nízká tělesná teplota, pomalý srdeční tep, snížené svalové napětí, hluboké zklidnění, ztráta svalové koordinace, zúžení očních zornic a křeče.

Jestliže jste zapomněl(a) užít pravidelnou dávku přípravku *Fentanyl-ratiopharm*

V žádném případě následující dávku nezdvojujte.

Měl(a) byste měnit náplast ve stejnou denní dobu každé tři dny (každých 72 hodin), pokud lékař nestanoví jinak. Jestliže jste na výměnu zapomněl(a), vyměňte náplast, jakmile si vzpomenete. Když si měníte náplast velmi opožděně, měl(a) byste kontaktovat svého lékaře, protože budete možná potřebovat navíc jiné analgetikum.

Následky přerušování léčby přípravkem *Fentanyl-ratiopharm*

Pokud uvažujete o přerušování léčby nebo jejím ukončení, je třeba se nejdříve poradit s lékařem o důvodech přerušování a o další léčbě.

Dlouhodobé užívání přípravku *Fentanyl-ratiopharm* může způsobit fyzickou závislost. Když přerušíte léčbu, nemusíte se cítit dobře.

Protože riziko vzniku příznaků z vysazení je větší, když je léčba přerušena náhle, neměl(a) byste nikdy přerušit léčbu přípravkem *Fentanyl-ratiopharm* sám(a), ale vždy byste se měl(a) poradit nejdříve s lékařem.

Pokud máte další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, může mít i *Fentanyl-ratiopharm* nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Výskyt nežádoucích účinků:

Velmi časté	více než 1 z 10 pacientů
Časté	u více než 1 ze 100, ale méně než 1 z 10 pacientů
Méně časté	u více než 1 z 1000, ale méně než 1 ze 100 pacientů
Vzácné	u více než 1 z 10 000, ale méně než 1 z 1000 pacientů
Velmi vzácné	u méně než 1 z 10 000 pacientů, včetně jednotlivých hlášených případů

Jestliže se u Vás vyskytne některý z následujících závažných velmi vzácných nežádoucích účinků, měl(a) byste přerušit léčbu a okamžitě vyhledat svého lékaře nebo navštívit nemocnici: závažná respirační deprese (těžká dušnost, chrčivý dech) nebo úplná zástava činnosti zaživačím ústrojí (křečovitá bolest, zvracení, plynatost).

Další nežádoucí účinky

Velmi časté:	Ospalost, bolest hlavy, závratě, nevolnost, zvracení, zácpa, pocení, svědění. Svědění obvykle vymizí během jednoho dne po odstranění náplasti.
Časté:	Pocit neobvykle silné ospalosti a únavy (tlumivý účinek na funkci mozku), nervozita, ztráta chuti k jídlu, sucho v ústech, bolesti žaludku, kožní reakce v místě přiložení náplasti.
Méně časté:	Nepřirozený pocit radosti, ztráta paměti, potíže se spaním, halucinace, neklid, třes, poruchy čítí, poruchy řeči, pokles nebo vzestup krevního tlaku a tepové srdeční frekvence, obtížné dýchání, průjem, obtížné močení, kožní vyrážka, zarudnutí kůže (erytém). Kožní vyrážka a zarudnutí kůže obvykle vymizí během jednoho dne po odstranění náplasti.
Vzácné:	Nepravidelná činnost srdeční, rozšíření žil, škytavka, hromadění vody ve tkáních, pocit chladu.
Velmi vzácné:	Celkové akutní alergické reakce s poklesem krevního tlaku a/nebo dýchacími obtížemi (anafylaktické reakce), klamné myšlenky, stavy vzrušení, ztráta fyzické síly, deprese, úzkost, zmatenost, sexuální poruchy, záchvaty (včetně klonických křečí a záchvatů grand mal), snížená ostrost zraku, zhoršené dýchání (útlum dýchání), zástava dýchání (apnoe), bolestivá plynatost, neprůchodnost zaživačím ústrojí, bolest v močovém měchýři, snížené vylučování moči než normálně (snížená exkrece moči).

Jestliže byl *Fentanyl-ratiopharm* podáván již po určitou dobu, může se stát, že náplasti budou méně účinné a že bude třeba dávkování upravit (může se vyvinout tolerance).

Může se též vyvinout fyzická závislost a v případě, že náhle přerušíte léčbu, můžete pociťovat příznaky z vysazení. K těmto příznakům patří nevolnost, zvracení, průjem, úzkost a třesavka. Pokud se kterýkoliv z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

5. UCHOVÁVÁNÍ PŘÍPRAVKU *Fentanyl-ratiopharm*

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí a to i použité náplasti. V transdermální náplasti zůstává i po použití značné množství léčivé látky.

Přípravek nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na obalu za zkratkou Exp. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Z hlediska ochrany životního prostředí a bezpečnosti musí být použité náplasti i nepoužité náplasti s prošlou dobou použitelnosti vráceny do lékárny k likvidaci.

Použité náplasti přeložte na polovinu přilnavými plochami náplasti k sobě a uchovávejte v zevním obalu než budou předány k likvidaci do lékárny.

6. DALŠÍ INFORMACE

Co přípravek *Fentanyl-ratiopharm* obsahuje

- Léčivou látkou je fentanylum.

1 transdermální náplast uvolňuje 75 mikrogramů fentanylu za hodinu. 1 transdermální náplast s plochou 22,5 cm² obsahuje 12,375 mg fentanylu.

- Pomocné látky jsou:

Adhezivní vrstva: Adhezivní polyakrylátová fólie

Krycí fólie: Polypropylénová fólie, modrý inkoust

Ochranná odnímatelná fólie: Silikonizovaná pegoterátová fólie

Jak přípravek *Fentanyl-ratiopharm* vypadá a co obsahuje toto balení

Průhledná bezbarvá transdermální náplast s přilnavou spodní vrstvou pro nalepení na kůži.

Transdermální náplasti mají modrý potisk s označením síly přípravku.

Velikost balení přípravku *Fentanyl-ratiopharm*: 3, 5, 10 nebo 20 transdermálních náplastí v 1 balení.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

[viz Příloha I- doplní se národní údaje]

{Název a adresa}

{tel}

{fax}

{e-mail}

Výrobce

Merckle GmbH

Ludwig-Merckle-Str. 3

89143 Blaubeuren
Německo

Tento léčivý přípravek je v členských státech EHP registrován pod těmito názvy:

DE/H/0740/03/MR

Rakousko	Fenturogenox 75 µg/h - transdermales Matrixpflaster
Německo	Fentanyl-ratiopharm 75 µg/h TTS
Španělsko	Fentanilo Matrix ratiomed 75 microgramos/h parches transdérmicos EFG
Francie	Fentanyl-ratio 75 µg/h, dispositif transdermique
Nizozemsko	Fentanyl ratiopharm 75, pleister voor transdermaal gebruik 75 µg/uur
Velká Británie	Ribofen 75 microgram/hr Transdermal patch

Tato příbalová informace byla naposledy schválena {MM/RRRR}.

[doplní se národní údaje]

PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

Fentanyl-ratiopharm 100 µg/h TTS a další názvy (viz Příloha 1)

[viz Příloha I- doplní se národní údaje]

(fentanylum)

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li případně další otázky, zeptejte se, prosím, svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám, a proto jej nedávejte žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoliv nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je *Fentanyl-ratiopharm* a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete *Fentanyl-ratiopharm* užívat
3. Jak se *Fentanyl-ratiopharm* užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Uchování přípravku *Fentanyl-ratiopharm*
6. Další informace

1. CO JE *Fentanyl-ratiopharm* A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Fentanyl je silné analgetikum ze skupiny opioidů.

Fentanyl, léčivá látka proti bolesti, přechází pomalu z náplasti do kůže a dále do těla.

Fentanyl-ratiopharm je určen k léčbě silné chronické bolesti, která může být zvládnuta pouze silnými analgetiky.

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE *Fentanyl-ratiopharm* UŽÍVAT

Neužívejte *Fentanyl-ratiopharm*

- jestliže jste precitlivělý(á) na léčivou látku nebo na kteroukoliv další složku přípravku;
- jestliže trpíte bolestí, která trvá pouze krátkou dobu, např. po chirurgickém výkonu;
- pokud máte závažně poškozený centrální nervový systém, např. po poranění mozku.

Zvláštní opatrnost při použití přípravku *Fentanyl-ratiopharm*

UPOZORNĚNÍ:

Fentanyl-ratiopharm je léčivý přípravek, který může ohrozit život dětí.

To platí i pro použité transdermální náplasti.

Je třeba si uvědomit, že vzhled tohoto léčivého přípravku může být pro dítě lákavý.

Fentanyl-ratiopharm může mít život ohrožující nežádoucí účinky u osob, které pravidelně neužívají opioidní analgetika vázaná na lékařský předpis.

Než začnete užívat přípravek *Fentanyl-ratiopharm*, měl(a) byste informovat svého lékaře, že trpíte některou z následujících poruch, protože riziko výskytu nežádoucích účinků je vyšší a lékař vám může v těchto případech předepsat nižší dávku fentanylu.

- astma, oslabené dýchání nebo jakékoliv onemocnění plic;
- nízký krevní tlak;
- porucha funkce jater;
- porucha funkce ledvin;
- poranění hlavy, nádor mozku, známky zvýšeného nitrolebního tlaku (např. bolest hlavy, poruchy vidění), změny ve stavu vědomí nebo ztráta vědomí nebo kóma;
- pomalá nepravidelná činnost srdeční (bradyarytmie)
- myasthenia gravis (onemocnění způsobující únavu a slabost svalů)

Informujte svého lékaře, pokud se během léčby objeví horečka, protože zvýšení tělesné teploty může způsobit, že se z náplasti bude uvolňovat a následně přecházet do kůže více léčivé látky. Z tohoto důvodu byste se měli vyvarovat vystavení náplasti na kůži působení přímého tepla jako jsou elektrické dečky a přikrývky, láhve s teplou vodou, sauna, solárium nebo horké vodní lázně. Je možné pohybovat se venku na slunci, ale v tomto případě musíte během horkých letních dnů chránit náplast oděvem.

Pokud se užívá *Fentanyl-ratiopharm* dlouhodobě, může se vyvinout tolerance, fyzická nebo psychická závislost na léčivý přípravek. Během léčby bolesti způsobené nádorem se to však pozoruje jen zřídka.

Pokud jste starší pacient nebo ve velmi špatném fyzickém stavu (kachektický pacient), lékař by vás měl sledovat pečlivěji a v případě potřeby vám předepíše snížené dávky.

Náplasti by se neměly stříhat na menší části, protože účinnost a bezpečnost takto dělených náplastí nebyla stanovena.

Použití u dětí

Fentanyl-ratiopharm by neměly být podávány dětem do 12 let, protože zkušenost s použitím náplastí u dětí není dostatečná. Výjimku lze udělat v případě, že lékař výslovně předepíše *Fentanyl-ratiopharm*.

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Prosím sdělte svému lékaři, pokud užíváte barbituráty (léky k léčbě poruchy spánku), buprenorfin, nalbufin nebo pentazocin (léky proti bolesti). Nedoporučuje se užívat tyto léky současně s přípravkem *Fentanyl-ratiopharm*.

Jestliže užíváte současně léky, které ovlivňují funkci mozku, je pravděpodobnější, že se objeví nežádoucí účinky, zejména obtíže s dýcháním. To se týká např.:

- léků k léčbě úzkosti (trankvilizéry);
- léků k léčbě deprese (antidepresiva);
- léků k léčbě psychických poruch (neuroleptika);
- anestetik, pokud máte dostat anestézii, informujte svého lékaře nebo zubního lékaře, že užíváte *Fentanyl-ratiopharm*;
- léků k léčbě poruch spánku (hypnotika, sedativa);
- léků k léčbě alergií nebo potíží při cestování (antihistaminika/antiemetika);
- jiných silných léků proti bolesti (opioidy);
- požívání alkoholu.

Pokud nejste pečlivě sledován/a lékařem, neměl/a byste užívat léčivé přípravky uvedené níže současně s přípravkem *Fentanyl-ratiopharm*.

Tyto léčivé přípravky mohou zvýšit účinky a nežádoucí účinky přípravku *Fentanyl-ratiopharm*. Týká se to např.:

- ritonaviru (k léčbě AIDS);
- ketokonazolu, itraconazolu (k léčbě plísňových onemocnění);
- diltiazemu (k léčbě srdečních onemocnění);
- cimetidinu (k léčbě onemocnění zažívacího ústrojí);
- makrolidových antibiotik (k léčbě infekčních onemocnění).

Prosím, informuje svého lékaře, že užíváte inhibitory MAO (např. moklobemid proti depresi nebo selegilin k léčbě Parkinsonovy choroby) nebo jste tyto léky užívali v průběhu posledních 14 dnů. Současné užívání těchto léků může zvýšit jejich toxicitu.

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval/a v nedávné době, včetně léků bez lékařského předpisu.

Užívání přípravku *Fentanyl-ratiopharm* s jídlem a pitím

Současné užívání přípravku *Fentanyl-ratiopharm* a alkoholických nápojů může zvýšit riziko vzniku závažných nežádoucích reakcí, může vyvolat dýchací obtíže, pokles krevního tlaku, hluboký útlum a kóma.

Těhotenství a kojení

Před tím, než začnete užívat jakýkoliv lék, měla byste se poradit se svým lékařem nebo lékárníkem. *Fentanyl-ratiopharm* neužívejte během porodu (včetně císařského řezu), protože fentanyl může způsobit dýchací obtíže u novorozence. Pokud otěhotníte během léčby přípravkem *Fentanyl-ratiopharm*, poraďte se s lékařem o další léčbě. *Fentanyl-ratiopharm* by se neměl užívat během těhotenství a kojení pokud lékař nepovažuje léčbu za nezbytnou. Bezpečnost používání fentanylu během těhotenství nebyla prokázána. Fentanyl přechází do mateřského mléka a může tak vyvolat nežádoucí účinky u kojenců, jako je útlum a oslabené dýchání. Mateřské mléko vytvořené během léčby fentanylem nebo 72 hodin po odstranění poslední náplasti by mělo být zlikvidováno.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Fentanyl-ratiopharm má významný vliv na schopnost řídit vozidla a obsluhovat stroje. Toto lze očekávat zejména na začátku léčby, při změně dávkování a při současném pití alkoholu nebo užívání trankvilizérů. Pokud jste užíval/a stejnou dávku přípravku *Fentanyl-ratiopharm* dlouhodobě, lékař může rozhodnout, že můžete řídit nebo obsluhovat nebezpečné přístroje. Bez souhlasu lékaře byste neměl/a řídit vozidla a obsluhovat stroje v případě, že užíváte *Fentanyl-ratiopharm*.

3. JAK SE *Fentanyl-ratiopharm* UŽÍVÁ

Vždy užívejte přípravek *Fentanyl-ratiopharm* přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Sílu přípravku *Fentanyl-ratiopharm*, která je pro Vás nevhodnější, stanoví lékař. Posoudí ji na základě: síly bolesti, Vašeho celkového stavu a způsobu předchozí léčby.

Podle reakce na léčbu může být síla nebo počet náplastí upraveny individuálně podle potřeby. Účinku je dosaženo během 24 hodin po přiložení první náplasti a účinek se postupně snižuje po odstranění náplasti

Nepřerušujte léčbu bez rady s lékařem.

První náplast začne účinkovat pomalu, může to trvat až jeden den, lékař Vám proto může dát jiný lék proti bolesti do té doby, než začne fentanylová transdermální náplast plně působit. Potom by měl *Fentanyl-ratiopharm* průběžně pomáhat od bolesti a mělo by být možné přestat užívat tyto doplňující léky proti bolesti. Je ale možné, že někdy budete ještě potřebovat tyto doplňující léky proti bolesti.

Jak použít *Fentanyl-ratiopharm*

- Vyberte rovnou, hladkou oblast kůže horní poloviny těla (trupu) nebo na horní části paže, kde není ochlupení, kde se nevyskytují drobná poranění, skvrny nebo jiné kožní projevy. Tato část těla nesmí být ozářena v souvislosti s radiační léčbou.
- Pokud je na kůži ochlupení, je třeba je ostříhat nůžkami. Kůži neholte, protože holení kůži dráždí. Pokud je třeba kůži omýt, omývejte jen vodou. Nepoužívejte mýdlo, olej, mycí prostředky, alkohol nebo jiné čisticí prostředky, které mohou pokožku dráždit. Před přiložením náplasti se musí být kůže úplně suchá.
- Náplast musí být přiložena ihned po otevření obalu. Po odstranění krycí vrstvy se náplast pevně přitlačí ke kůži tlakem dlaně ruky po dobu asi 30 vteřin, aby byla jistota, že náplast je ke kůži dobře přilepena. Zvláštní pozornost věnujte zejména tomu, že okraje náplasti jsou pevně přilepeny.
- *Fentanyl-ratiopharm* se obvykle používá 72 hodin (3 dny). Na zevní obal si můžete napsat datum a čas, kdy jste si náplast nalepil(a). To Vám pomůže vzpomenout si, kdy máte náplast vyměnit.
- Plocha náplasti, která se přikládá ke kůži by neměla být vystavena působení tepla ze zevních tepelných zdrojů (viz bod „Zvláštní opatrnost při použití přípravku *Fentanyl-ratiopharm*“).
- Protože transdermální náplast je chráněna zevní vodě odolnou krycí vrstvou, je možné ji nosit i během sprchování.
- U dětí se dává přednost pro nalepení náplasti horní části zad, aby se zmenšila možnost odstranění náplasti.

Jak vyměnit transdermální náplast

- Náplast odstraňte po uplynutí doby, kterou stanovil lékař. Ve většině případů je to po 72 hodinách (3 dnech), u některých pacientů po 48 hodinách (2 dnech). Náplast se obvykle neuvolní sama. Pokud po odstranění náplasti zůstanou na kůži její zbytky, je třeba je očistit mýdlem a velkým množstvím vody.
- Použitou náplast přeložte na polovinu tak, aby lepivé okraje přiléhaly k sobě. Použité náplasti dejte zpět do zevního obalu a vyhodte je nebo v případě možnosti odneste do lékárny.
- Přiložte novou náplast podle výše popsaného postupu, ale na jiné místo na kůži. Na stejné místo na kůži je možné přiložit náplast nejdříve po 7 dnech.

Jestliže jste použil(a) více přípravku *Fentanyl-ratiopharm*, než jste měl(a)

V případě, že jste si nalepil(a) více náplasti než Vám lékař předepsal, odstraňte je a kontaktujte svého lékaře nebo nemocnici k posouzení stupně rizika.

Nejčastějším příznakem předávkování je oslabené dýchání. K příznakům poruchy dýchání patří abnormálně pomalé nebo mělké dýchání. Pokud zaznamenáte neobvykle pomalé a mělké dýchání, měl(a) byste ihned náplast odstranit a informovat neprodleně svého lékaře. V době čekání na lékaře je třeba udržovat pacienta při vědomí mluvením a třesením.

K dalším příznakům předávkování patří ospalost, nízká tělesná teplota, pomalý srdeční tep, snížené svalové napětí, hluboké zklidnění, ztráta svalové koordinace, zúžení očních zornic a křeče.

Jestliže jste zapomněl(a) užít pravidelnou dávku přípravku *Fentanyl-ratiopharm*

V žádném případě následující dávku nezdvojujte.

Měl(a) byste měnit náplast ve stejnou denní dobu každé tři dny (každých 72 hodin), pokud lékař nestanoví jinak. Jestliže jste na výměnu zapomněl(a), vyměňte náplast, jakmile si vzpomenete. Když si měníte náplast velmi opožděně, měl(a) byste kontaktovat svého lékaře, protože budete možná potřebovat navíc jiné analgetikum.

Následky přerušování léčby přípravkem *Fentanyl-ratiopharm*

Pokud uvažujete o přerušování léčby nebo jejím ukončení, je třeba se nejdříve poradit s lékařem o důvodech přerušování a o další léčbě.

Dlouhodobé užívání přípravku *Fentanyl-ratiopharm* může způsobit fyzickou závislost. Když přerušíte léčbu, nemusíte se cítit dobře.

Protože riziko vzniku příznaků z vysazení je větší, když je léčba přerušena náhle, neměl(a) byste nikdy přerušit léčbu přípravkem *Fentanyl-ratiopharm* sám(a), ale vždy byste se měl(a) poradit nejdříve s lékařem.

Pokud máte další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, může mít i *Fentanyl-ratiopharm* nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Výskyt nežádoucích účinků:

Velmi časté	více než 1 z 10 pacientů
Časté	u více než 1 ze 100, ale méně než 1 z 10 pacientů
Méně časté	u více než 1 z 1000, ale méně než 1 ze 100 pacientů
Vzácné	u více než 1 z 10 000, ale méně než 1 z 1000 pacientů
Velmi vzácné	u méně než 1 z 10 000 pacientů, včetně jednotlivých hlášených případů

Jestliže se u Vás vyskytne některý z následujících závažných velmi vzácných nežádoucích účinků, měl(a) byste přerušit léčbu a okamžitě vyhledat svého lékaře nebo navštívit nemocnici: závažná respirační deprese (těžká dušnost, chrčivý dech) nebo úplná zástava činnosti zaživačím ústrojí (křečovitá bolest, zvracení, plynatost).

Další nežádoucí účinky

Velmi časté:	Ospalost, bolest hlavy, závratě, nevolnost, zvracení, zácpa, pocení, svědění. Svědění obvykle vymizí během jednoho dne po odstranění náplasti.
Časté:	Pocit neobvykle silné ospalosti a únavy (tlumivý účinek na funkci mozku), nervozita, ztráta chuti k jídlu, sucho v ústech, bolesti žaludku, kožní reakce v místě přiložení náplasti.
Méně časté:	Nepřirozený pocit radosti, ztráta paměti, potíže se spaním, halucinace, neklid, třes, poruchy čítí, poruchy řeči, pokles nebo vzestup krevního tlaku a tepové srdeční frekvence, obtížné dýchání, průjem, obtížné močení, kožní vyrážka, zarudnutí kůže (erytém). Kožní vyrážka a zarudnutí kůže obvykle vymizí během jednoho dne po odstranění náplasti.
Vzácné:	Nepravidelná činnost srdeční, rozšíření žil, škytavka, hromadění vody ve tkáních, pocit chladu.
Velmi vzácné:	Celkové akutní alergické reakce s poklesem krevního tlaku a/nebo dýchacími obtížemi (anafylaktické reakce), klamné myšlenky, stavy vzrušení, ztráta fyzické síly, deprese, úzkost, zmatenost, sexuální poruchy, záchvaty (včetně klonických křečí a záchvatů grand mal), snížená ostrost zraku, zhoršené dýchání (útlum dýchání), zástava dýchání (apnoe), bolestivá plynatost, neprůchodnost zaživačím ústrojí, bolest v močovém měchýři, snížené vylučování moči než normálně (snížená exkrece moči).

Jestliže byl *Fentanyl-ratiopharm* podáván již po určitou dobu, může se stát, že náplasti budou méně účinné a že bude třeba dávkování upravit (může se vyvinout tolerance).

Může se též vyvinout fyzická závislost a v případě, že náhle přerušíte léčbu, můžete pociťovat příznaky z vysazení. K těmto příznakům patří nevolnost, zvracení, průjem, úzkost a třesavka. Pokud se kterýkoliv z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

5. UCHOVÁVÁNÍ PŘÍPRAVKU *Fentanyl-ratiopharm*

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí a to i použité náplasti. V transdermální náplasti zůstává i po použití značné množství léčivé látky.

Přípravek nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na obalu za zkratkou Exp. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Z hlediska ochrany životního prostředí a bezpečnosti musí být použité náplasti i nepoužité náplasti s prošlou dobou použitelnosti vráceny do lékárny k likvidaci.

Použité náplasti přeložte na polovinu přilnavými plochami náplasti k sobě a uchovávejte v zevním obalu než budou předány k likvidaci do lékárny.

6. DALŠÍ INFORMACE

Co přípravek *Fentanyl-ratiopharm* obsahuje

- Léčivou látkou je fentanylum.

1 transdermální náplast uvolňuje 100 mikrogramů fentanylu za hodinu. 1 transdermální náplast s plochou 30 cm² obsahuje 16,5 mg fentanylu.

- Pomocné látky jsou:

Adhezivní vrstva: Adhezivní polyakrylátová fólie

Krycí fólie: Polypropylénová fólie, modrý inkoust

Ochranná odnímatelná fólie: Silikonizovaná pegoterátová fólie

Jak přípravek *Fentanyl-ratiopharm* vypadá a co obsahuje toto balení

Průhledná bezbarvá transdermální náplast s přilnavou spodní vrstvou pro nalepení na kůži.

Transdermální náplasti mají modrý potisk s označením síly přípravku.

Velikost balení přípravku *Fentanyl-ratiopharm*: 3, 5, 10 nebo 20 transdermálních náplastí v 1 balení.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

[viz Příloha I- doplní se národní údaje]

{Název a adresa}

{tel}

{fax}

{e-mail}

Výrobce

Merckle GmbH

Ludwig-Merckle-Str. 3

89143 Blaubeuren
Německo

Tento léčivý přípravek je v členských státech EHP registrován pod těmito názvy:

DE/H/0740/04/MR

Rakousko	Fenturogenox 100 µg/h - transdermales Matrixpflaster
Německo	Fentanyl-ratiopharm 100µg/h TTS
Španělsko	Fentanilo Matrix ratiomed 100microgramos/h parches transdérmicos EFG
Francie	Fentanyl-ratio 100µg/h, dispositif transdermique
Nizozemsko	Fentanyl ratiopharm 100, pleister voor transdermaal gebruik 100 µg/uur
Velká Británie	Ribofen 100 microgram/hr Transdermal patch

Tato příbalová informace byla naposledy schválena {MM/RRRR}.

[doplň se národní údaje]