

BILAG I

**FORTEGNELSE OVER LÆGEMIDLERNES NAVNE, LÆGEMIDDELFORM, STYRKER,
INDGIVELSESVej, ANSØGERE OG INDEHAVERE AF
MARKEDSFØRINGSTILLADELSER I MEDLEMSSTATERNE**

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstillade lse</u>	<u>Ansøger</u>	<u>(Særnavn) Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelfor m</u>	<u>Indgivelsesvei</u>	<u>Indhold (Koncentration)</u>
Tyskland	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Tyskland		Fentanyl- ratiopharm 25 µg/h TTS	25 µg/h	depotplaster	transdermal anvendelse	4.125 mg/7.5 cm ² som frigiver 25 mikrogram per time
Tyskland	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Tyskland		Fentanyl- ratiopharm 50 µg/h TTS	50 µg/h	depotplaster	transdermal anvendelse	8.25 mg/15 cm ² som frigiver 50 mikrogram per time
Tyskland	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Tyskland		Fentanyl- ratiopharm 75 µg/h TTS	75 µg/h	depotplaster	transdermal anvendelse	12.375 mg/22.5 cm ² som frigiver 75 mikrogram per time
Tyskland	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Tyskland		Fentanyl- ratiopharm 100 µg/h TTS	100 µg/h	depotplaster	transdermal anvendelse	16.5 mg/30 cm ² som frigiver 100 mikrogram per time
Østrig		ratiopharm Arzneimittel Vertriebs- GmbH Albert-Schweitzer- Gasse 3, 1140 WIEN, Østrig	Fenturogenox 25 µg/h - transdermales Matrixpflaster	25 µg/h	depotplaster	transdermal anvendelse	4.125 mg/7.5 cm ² som frigiver 25 mikrogram per time
Østrig		ratiopharm Arzneimittel Vertriebs- GmbH Albert-Schweitzer- Gasse 3, 1140 WIEN, Østrig	Fenturogenox 50 µg/h - transdermales Matrixpflaster	50 µg/h	depotplaster	transdermal anvendelse	8.25 mg/15 cm ² som frigiver 50 mikrogram per time
Østrig		ratiopharm Arzneimittel Vertriebs- GmbH Albert-Schweitzer- Gasse 3, 1140 WIEN, Østrig	Fenturogenox 75 µg/h - transdermales Matrixpflaster	75 µg/h	depotplaster	transdermal anvendelse	12.375 mg/22.5 cm ² som frigiver 75 mikrogram per time

Østrig	ratiopharm Arzneimittel Vertriebs- GmbH Albert-Schweitzer- Gasse 3, 1140 WIEN, Østrig	Fenturogenox 100 µg/h - transdermales Matrixpflaster	100 µg/h	depotplaster	transdermal anvendelse	16.5 mg/30 cm ² som frigiver 100 mikrogram per time
Frankrig	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Tyskland	Fentanyl-ratio 25 µg/h, dispositif transdermique	25 µg/h	depotplaster	transdermal anvendelse	4.125 mg/7.5 cm ² som frigiver 25 mikrogram per time
Frankrig	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Tyskland	Fentanyl-ratio 50 µg/h, dispositif transdermique	50 µg/h	depotplaster	transdermal anvendelse	8.25 mg/15 cm ² som frigiver 50 mikrogram per time
Frankrig	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Tyskland	Fentanyl-ratio 75 µg/h, dispositif transdermique	75 µg/h	depotplaster	transdermal anvendelse	12.375 mg/22.5 cm ² som frigiver 75 mikrogram per time
Frankrig	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Tyskland	Fentanyl-ratio 100 µg/h, dispositif transdermique	100 µg/h	depotplaster	transdermal anvendelse	16.5 mg/30 cm ² som frigiver 100 mikrogram per time
Nederlandene	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Tyskland	Fentanyl ratiopharm 25, pleister voor transdermaal gebruik 25 µg/uur	25 µg/h	depotplaster	transdermal anvendelse	4.125 mg/7.5 cm ² som frigiver 25 mikrogram per time
Nederlandene	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Tyskland	Fentanyl ratiopharm 50, pleister voor transdermaal gebruik 50 µg/uur	50 µg/h	depotplaster	transdermal anvendelse	8.25 mg/15 cm ² som frigiver 50 mikrogram per time

Nederlandene		ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Tyskland	Fentanyl ratiopharm 75, pleister voor transdermaal gebruik 75 µg/uur	75 µg/h	depotplaster	transdermal anvendelse	12.375 mg/22.5 cm ² som frigiver 75 mikrogram per time
Nederlandene		ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Tyskland	Fentanyl ratiopharm 100, pleister voor transdermaal gebruik 100 µg/uur	100 µg/h	depotplaster	transdermal anvendelse	16.5 mg/30 cm ² som frigiver 100 mikrogram per time
Spanien	ratiopharm España, S.A. Avenida de Burgos 16D, 5º Planta, 28036 Madrid, Spanien		Fentanilo Matrix ratiomed 25 microgramos/h parches transdérmicos EFG	25 µg/h	depotplaster	transdermal anvendelse	4.125 mg/7.5 cm ² som frigiver 25 mikrogram per time
Spanien	ratiopharm España, S.A. Avenida de Burgos 16D, 5º Planta, 28036 Madrid, Spanien		Fentanilo Matrix ratiomed 50 microgramos/h parches transdérmicos EFG	50 µg/h	depotplaster	transdermal anvendelse	8.25 mg/15 cm ² som frigiver 50 mikrogram per time
Spanien	ratiopharm España, S.A. Avenida de Burgos 16D, 5º Planta, 28036 Madrid, Spanien		Fentanilo Matrix ratiomed 75 microgramos/h parches transdérmicos EFG	75 µg/h	depotplaster	transdermal anvendelse	12.375 mg/22.5 cm ² som frigiver 75 mikrogram per time
Spanien	ratiopharm España, S.A. Avenida de Burgos 16D, 5º Planta, 28036		Fentanilo Matrix ratiomed 100 microgramos/h parches	100 µg/h	depotplaster	transdermal anvendelse	16.5 mg/30 cm ² som frigiver 100 mikrogram per time

	Madrid, Spanien		transdérnicos EFG				
Det Forenede Kongerige	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Tyskland	Ribofen 25 microgram/hr Transdermal patch (pending)	25 µg/h	depotplaster	transdermal anvendelse	4.125 mg/7.5 cm ² som frigiver 25 mikrogram per time	
Det Forenede Kongerige	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Tyskland	Ribofen 50 microgram/hr Transdermal patch (pending)	50 µg/h	depotplaster	transdermal anvendelse	8.25 mg/15 cm ² som frigiver 50 mikrogram per time	
Det Forenede Kongerige	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Tyskland	Ribofen 75 microgram/hr Transdermal patch (pending)	75 µg/h	depotplaster	transdermal anvendelse	12.375 mg/22.5 cm ² som frigiver 75 mikrogram per time	
Det Forenede Kongerige	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Tyskland	Ribofen 100 microgram/hr Transdermal patch (pending)	100 µg/h	depotplaster	transdermal anvendelse	16.5 mg/30 cm ² som frigiver 100 mikrogram per time	

BILAG II

**FAGLIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSE FOR ÆNDRING AF
PRODUKTRESUMÉET (-RESUMÉERNE), ETIKETTERINGEN OG INDLÆGSSEDLEN
FREMLAGT AF EMEA**

FAGLIGE KONKLUSIONER

SAMMENDRAG AF DEN FAGLIGE VURDERING AF FENTANYL "RATIOPHARM" OG TILKNYTTETE NAVNE (SE BILAG I)

Indbringelsesproceduren i henhold til artikel 29, stk. 4, i direktiv 2001/83/EF vedrørte uenighed om følgende punkter:

- 1- Den påtænkte udvidelse af den terapeutiske indikation til andre svære kroniske smerter end cancersmerter
- 2- Hvilke(n) omregningstabel(ler), der skal indgå i produktresuméet
- 3- Hvorvidt amning og sideløbende brug af opioider af typen partielle agonister bør være kontraindiceret
- 4- Kravet om, at bioækvivalensundersøgelserne påviser ækvivalens med referenceproduktet

Vedrørende *den terapeutiske indikation* har indehaveren af markedsføringstilladelsen forelagt en videnskabelig gennemgang af publikationerne om anvendelse af stærke opioider, navnlig transdermalt fentanyl, til behandling af andre kroniske smerter end cancersmerter.

I litteraturen beskrives modstridende resultater med hensyn til virkningen og sikkerheden af fentanyl depotplaster ved andre kroniske smerter end cancersmerter. CHMP tilsluttede sig, at stærkt virkende opioider under særlige omstændigheder kan tænkes at være til gavn til denne indikation.

I denne forbindelse godtog CHMP indikationen "Svære kroniske smerter, hvor kun opioidanalgetika har tilfredsstillende virkning".

CHMP anbefalede desuden tilføjelse af følgende erklæring i pkt. 4.4 i produktresuméet:

"Ved andre kroniske smerter end cancersmerter kan det være hensigtsmæssigt at indlede behandlingen med stærkt virkende opioider med umiddelbar frigivelse (f.eks. morfin) og først ordinere fentanyl depotplaster, efter at virkning og optimal dosering af stærkt virkende opioider er fastlagt."

Vedrørende de i produktresuméet angivne *tabeller til omregning af dosis* fra oral morfin til fentanyl er det ud fra de foreliggende oplysninger CHMP's opfattelse, at begge tabeller bør være indeholdt i produktresuméet (pkt. 4.2). I produktresuméet for Fentanyl "ratiopharm" angives det forsigtigt skønnede omregningsforhold (150:1) for patienter med behov for opioid-rotation og 100:1 (Donners tabel) for patienter i stabil, veltolereret opioidbehandling.

Vedrørende *amning* hedder det i det i pkt. 4.6 i det foreslåede produktresumé:

"Fentanyl udskilles med modermælk og kan medføre sedation og respirationsdepression hos det ammede barn. Amning bør derfor tidligst finde sted 72 timer efter aftagning af fentanyl depotplasteret"

Produktet kan altså anvendes af ammende mødre, men amning bør ophøre under brug af plasteret og 72 timer efter.

På grund af den betydning, som adækvat smertebehandling af moderen må tillægges, kan CHMP i overensstemmelse med "guideline on summary of product characteristics" tilslutte sig, at den foreslåede tekst forbliver i pkt. 4.6 og ikke anføres som en kontraindikation.

Desuden anbefaler CHMP følgende oplysninger medtaget i pkt. 4.4 i produktresuméet:

....

Amning

Da fentanyl udskilles i modermælk, bør amningen ophøre under behandlingen med fentanyl (se også pkt. 4.6)

....

Vedrørende *anvendelse samtidig med andre opioider* erkendes det, at der ved kombination af fentanyl med en partiel agonist/antagonist som buprenorphin, nalbuphin eller pentazocin for det første er risiko for nedsat analgetisk virkning på grund af kompetitive antagonistiske virkninger, for det andet for abstinenssyndrom, der ligeledes er en alvorlig tilstand.

Fra et klinisk synspunkt repræsenterer dette dog kun en mindre risiko for patienter i transdermal smertebehandling med fentanyl i sædvanlig dosis. I den foreliggende kliniske dokumentation forekommer der da heller ikke abstinenssymptomer ved behandling med transdermalt fentanyl efter injektion af buprenorphin.

I overensstemmelse med ovennævnte guideline anbefaler CHMP derfor, at dette forhold omtales i produktresuméets pkt. 4.5 med henvisning til pkt. 4.4 "sideløbende anvendelse anbefales ikke" i stedet for som en kontraindikation.

Hvad endelig angår *påvisning af bioækvivalens* vedrørte drøftelserne afvigelserne fra guidelinen "Note for guidance on modified release oral and trans-dermal dosage forms: section II: pharmacokinetic and clinical evaluation (CPMP/EWP/280/96)". Nødvendigheden af at udføre en bioækvivalensundersøgelse for den højeste styrke og en valid undersøgelse med gentagelser blev drøftet.

Påvisningen af bioækvivalens for den laveste styrke blev draget i tvivl, da resultaterne peger på større initial afgivelse fra referencedepotplasteret (end fra det afprøvede plaster), og da der ses lavere slutafgivelse (ved slutningen af plasterets applikationsperiode). Svingningerne i plasmakoncentrationerne mellem spidsværdi og minimumværdi er størst for referenceproduktet, men er ikke store.

CHMP finder, at kriterierne i guidelinen for transdermale doseringsformer – CPMP/EWP/280/96 – (dvs. eksakt proportionalitet af formuleringen og acceptabel *in vitro*-udløsningsprøve) opfyldes både af Fentanyl "ratiopharm" og af referenceproduktet.

En undersøgelse, hvor der anvendes den højeste dosis (100 µg i timen), vil desuden kun kunne gennemføres på intensivafdelinger og vil kræve sideløbende behandling med opioidantagonister (naltrexon) for at undgå livstruende bivirkninger. Undersøgelser med den højeste styrke vil derfor etisk og sikkerhedsmæssigt være problematiske, når al nødvendig information kan fås ved undersøgelser med depotplastre af lavere styrke. Hvis en sådan undersøgelse skulle udføres i EU, ville styrken 50 µg/time sædvanligvis blive anbefalet.

I den eksisterende enkeltdosisundersøgelse er anvendt et design med gentagelser (men undersøgelsen viser manglende bioækvivalens). Biostatistisk analyse af denne undersøgelse kan muligvis være velegnet til at vurdere den intra-individuelle variation og betydningen af de forskellige udløsningssystemers biofarmaceutiske funktion (reservoir kontra matrix).

CHMP fandt også bioækvivalensen mellem testproduktet og referenceproduktet tilstrækkelig velkarakteriseret i de to undersøgelser (med enkeltdosering og gentagen dosering), hvor der blev anvendt en reduceret plasterstørrelse (7,5 cm²). De iagttagne små forskelle anses ikke for at have klinisk betydning og tyder på, at Fentanyl "ratiopharm" har en noget mere udtalt depotvirkning, hvilket da også er forventeligt for et matrixplaster i forhold til et reservoirplaster.

Endelig må dosisproportionalitet forventes, da Fentanyl "ratiopharm" er et matrixplaster, fra hvilket afgivelsen er proportional med overfladearealet. Hverken en bioækvivalensundersøgelse med den højeste styrke eller en supplerende undersøgelse med gentagelser anses derfor for nødvendig.

BEGRUNDELSE FOR ÆNDRINGEN AF PRODUKTRESUMÉET, ETIKETTERINGEN OG INDLÆGGSSEDLEN

Eftersom indbringelsen vedrørte:

- mulige sundhedsmæssige betænkeligheder i forbindelse med udvidelsen af den kliniske indikation
- påvisning af bioækvivalens med referenceproduktet og
- harmonisering af produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen,

anbefalede CHMP på grundlag af den dokumentation, der er forelagt af indehaveren af markedsføringstilladelsen, og den faglige drøftelse i udvalget udstedelse af de markedsføringstilladelse(r) og ændring af det produktresumé og den etikettering og indlægsseddel, der fremgår af bilag III, for Fentanyl "ratiopharm" og tilknyttede navne – se bilag I.

BILAG III

**PRODUKTRESUME,
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Fentanyl-ratiopharm 25 µg/h TTS og andre berørte navne (se Vedlæg I)

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 depotplaster frigiver 25 mikrogram fentanyl i timen. 1 plaster på 7,5 cm² indeholder 4,125 mg fentanyl.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Depotplaster

Transparent og farveløst plaster med blå tryk på bagsidefolien: "fentanyl 25 µg/h".

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Svære kroniske smerter, som kun kan lindres tilstrækkeligt med opioidanalgetika.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Doseringen individualiseres ud fra den enkelte patients tidligere opioidbehandling under hensyntagen til

- mulig udvikling af tolerans
- patientens aktuelle almentilstand og medicinske status
- sygdommens sværhedsgrad.

Doseringen af fentanyl tilpasses individuelt og bør vurderes løbende efter hver administration.

Patienter, der får opioidbehandling for første gang

Der foreligger plastre med en frigivelseshastighed på 12,5 mikrogram i timen, og de bør anvendes til indledning af behandlingen. Hos gamle eller svagelige bør opioidbehandling ikke indledes med *Fentanyl-ratiopharm*, da denne patientgruppe er kendt for at være meget modtagelig over for opioider. I så fald skal behandlingen fortrinsvis indledes med lave doser af et morphinpræparat med konventionel udløsning, og *Fentanyl-ratiopharm* gives først, når den optimale dosering er fastlagt.

Ved skift fra andre opioider

Den initiale dosis ved overgang fra perorale eller parenterale opioider til behandling med fentanyl beregnes som følger:

1. Mængden af analgetikaforbrug i de forudgående 24 timer bestemmes.
2. Denne sum konverteres til den tilsvarende perorale morphindosis ifølge tabel 1.
3. Den tilsvarende fentanyl dosis fastsættes som følger:
 - a) Ved hjælp af tabel 2 for patienter, som har behov for opioidrotation (med konvertering fra peroralt morphin til transdermalt fentanyl i forholdet 150:1)
 - b) Ved hjælp af tabel 3 for patienter på stabil og veltolereret opioidterapi (med konvertering fra peroralt morphin til transdermalt fentanyl i forholdet 100:1)

Tabel 1: Ækvianalgetiske doser ved konvertering

Alle de i tabellen opgivne doseringer har en analgetisk virkning svarende til 10 mg parenteralt morphin.

Aktivt stof	Ækvianalgetiske doser (mg)	
	Parenteralt (i.m.)	Peroralt
Morphin	10	30-40
Hydromorphon	1,5	7,5
Oxycodon	10-15	20-30
Methadon	10	20
Levorphanol	2	4
Oxymorphin	1	10 (rektalt)
Diamorphin	5	60
Pethidin	75	-
Codein	-	200
Buprenorphin	0,4	0,8 (sublingualt)
Ketobemidon	10	20-30

Tabel 2: Anbefalet initialdosis af transdermalt fentanyl ud fra daglig peroral morphindosis (for patienter med behov for opioidrotation)

Peroral morphindosis (mg/døgn) _____	▶ Transdermal frigivelse af fentanyl (mikrogram/time)
< 44	12,5
0-134	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

Tabel 3: Anbefalet initial dosis af transdermalt fentanyl baseret på daglig peroral morphindosis (for patienter på stabil og veltolereret opioidterapi)

Peroral morphindosis (mg/døgn)	Transdermal frigivelse af fentanyl (mikrogram/time)
< 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

Ved at kombinere flere depotplastre kan der opnås en frigivelseshastighed for fentanyl på over 100 mikrogram i timen.

Den indledende evaluering af den maksimale analgetiske virkning af *Fentanyl-ratiopharm* må ikke finde sted, før plasteret har været i brug i 24 timer. Det skyldes den gradvise stigning i fentanyls serumkoncentration i løbet af de første 24 timer efter applikation af plasteret.

I de første 12 timer efter skift til *Fentanyl-ratiopharm* vil patienten fortsat få det hidtil anvendte analgetikum i den hidtidige dosis. I de næste 12 timer administreres dette analgetikum efter behov.

Dosistitrering og vedligeholdelsesbehandling

Plasteret bør skiftes hver 72. time. Dosis bør titreres individuelt, indtil der opnås analgetisk effekt. Det kan være nødvendigt at skifte depotplasteret efter 48 timer hos patienter, som oplever et markant fald 48-72 timer efter applikation.

Der foreligger plastre med en frigivelseshastighed på 12,5 mikrogram i timen, som er egnet til dosistitrering i det lave dosisområde. I tilfælde af utilstrækkelig analgesi efter den initiale applikationsperiode kan dosis øges efter 3 dage, indtil den ønskede virkning opnås for den enkelte patient. Yderligere dosisjustering bør normalt foretages med dosisintervaller på 25 mikrogram i timen, idet der dog bør tages højde for patientens behov for yderligere analgesi og smertestatus.

Lejlighedsvis kan patienten få behov for supplerende doser af et kortvirkende analgetikum mod gennembrudssmerter. Yderligere eller alternative metoder til analgesi eller alternativ administration af opioider bør overvejes, når doseringen af *Fentanyl-ratiopharm* overstiger 300 mikrogram/time.

Der foreligger rapporter om abstinenssymptomer ved skift fra langtidsbehandling med morfin til transdermalt fentanyl til trods for tilstrækkelig analgetisk effekt. Til behandling af abstinenssymptomer anbefales kortvirkende morfin i lave doser.

Ændring eller afslutning af behandlingen

Hvis det er nødvendigt at seponere plasteret, bør det gradvist erstattes af andre opioider, idet der indledes med en lav dosis, som langsomt øges. Dette er nødvendigt, fordi fentanylniveauet aftager gradvist, når plasteret fjernes, og det tager mindst 17 timer at få halveret fentanyls serumkoncentration. Opioidanalgetika bør generelt seponeres gradvist for at forebygge abstinenssymptomer (kvalme, opkastning, diarré, angst og muskeltremor). Tabel 2 og 3 må ikke anvendes ved skift fra fentanyl depotplastre til morfinbehandling.

Indgivelsesmåde

Umiddelbart efter det er taget ud af pakningen og beskyttelsesfolien er fjernet, anbringes depotplasteret på et hårløst område af huden på overkroppen (bryst, ryg eller overarm). Håret fjernes med saks og må ikke barberes af.

Før plasteret anbringes, vaskes huden omhyggeligt med rent vand (uden rensmiddel) og tørres godt. Dernæst anbringes depotplasteret, som trykkes fast med et let tryk med håndfladen i ca.30 sekunder. Hudområdet, hvor plasteret anbringes, skal være uden småsår (fx på grund af strålebehandling eller barbering) og hudirritation.

Da ydersiden af depotplasteret er beskyttet af vandtæt folie, kan patienten have det på i brusebad. Lejlighedsvis kan der være behov for yderligere fastklæbning af plasteret.

I tilfælde af stigende dosisøkonomier kan det aktive overfladeområde nå til et punkt, hvor yderligere stigning ikke kan finde sted.

Behandlingens varighed

Plasteret bør skiftes efter 72 timer. Hvis der i enkelte tilfælde er behov for at skifte det tidligere, bør det ikke gøres, før der er gået mindst 48 timer, da den gennemsnitlige koncentration af fentanyl ellers kan stige. Til hver applikation vælges et nyt hudområde. Der bør gå 7 dage, før et nyt plaster anbringes på det samme hudområde. Den analgetiske virkning holder sig i nogen tid, efter at depotplasteret fjernes.

Hvis der er spor af plasteret på huden, efter at det er taget af, kan de fjernes med rigeligt vand og sæbe. Huden må ikke renses med alkohol eller andre opløsningsmidler, da de kan trænge ind i huden på grund af plasterets virkning.

Børn:

Erfaring med behandling af børn under 12 år er begrænset. *Fentanyl-ratiopharm depotplaster* må ikke anvendes til denne population.

Anvendelse til ældre

Ældre bør observeres nøje, og doseringen reduceres efter behov (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsat lever- og nyrefunktion

Patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion bør observeres nøje, og dosis reduceres efter behov (se pkt. 4.4).

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.
- Akutte eller postoperative smerter, da dosistitrering ikke kan udføres under kortvarig brug.
- Alvorlig svækkelse af centralnervesystemet.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Præparatet bør udelukkende anvendes som led i en integreret smertebehandling i tilfælde, hvor der foreligger en fuldstændig vurdering af patienten såvel medicinsk som socialt og psykologisk.

Behandling med *Fentanyl-ratiopharm* må kun indledes af en erfaren læge, der har kendskab til farmakokinetikken bag fentanyl depotplastre og risikoen for svær hypoventilation.

I tilfælde af alvorlige bivirkninger skal patienten monitoreres i 24 timer efter fjernelse af depotplasteret på grund af fentanyls halveringstid (se pkt. 5.2).

Ved kroniske smerter, der ikke skyldes cancer, vil det muligvis være bedre at indlede behandlingen med stærke opioider med konventionel udløsning (fx morphin) og at ordinere fentanyl depotplaster efter bestemmelse af effekt og optimal dosering af det stærke opioid.

Depotplasteret må ikke klippes over, da der ikke er kendskab til kvalitet, virkning og sikkerhed af plastre, der deles i flere stykker.

Hvis der er behov for højere doser end 500 mg morfinækvivalent, anbefales det at revurdere opioid-behandlingen.

De mest almindelige bivirkninger efter administration af normale doser er sløvhed, konfusion, kvalme, opkastning og obstipation. De første er forbigående og bør undersøges nærmere, hvis symptomerne varer ved. Derimod holder obstipation ikke op, hvis behandlingen fortsættes. Alle disse bivirkninger må forventes, og der bør derfor tages højde for dem, specielt obstipation, ved at optimere behandlingen. Ofte vil der være behov for afhjælpende behandling (se pkt. 4.8).

Fentanyl bør ikke anvendes samtidig med buprenorfin, nalbuphin eller pentazocin (se også pkt. 4.5).

Gennembrudssmerter

I undersøgelser har det vist sig, at næsten alle patienter til trods for behandling med et fentanylplaster fik behov for supplerende behandling med stærkt virkende lægemidler med konventionel udløsning til at standse gennembrudssmerter.

Respirationsdepression

Som med alle potente opioider kan nogle patienter få respirationsdepression af *Fentanyl-ratiopharm*, og patienterne skal være under observation for denne virkning. Respirationsdepressionen kan vare ved efter fjernelse af plasteret. Incidensen af respirationsdepression stiger med stigende doser fentanyl. Stoffer, der påvirker centralnervesystemet, kan forværre respirationsdepression (se pkt. 4.5). Hos patienter med eksisterende respirationsdepression bør fentanyl kun anvendes med forsigtighed og i en lavere dosis.

Kronisk lungesygdom

Hos patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom eller andre sygdomme i lungerne kan fentanyl give mere alvorlige bivirkninger, og denne patientgruppen kan få nedsat respiratorisk drive og øget modstand i luftvejene.

Afhængighed

Tolerance og fysisk og psykologisk afhængighed kan opstå efter gentagen administration af opioider, men forekommer sjældent under behandling af cancersmerter.

Øget intrakranielt tryk

Fentanyl-ratiopharm bør anvendes med forsigtighed til patienter, som kan være særligt følsomme over for de intrakranielle virkninger af CO₂-retention – fx patienter med dokumenteret øget intrakranielt tryk, nedsat bevidsthedsniveau eller koma.

Kardielle lidelser

Opioider kan medføre hypotension, især hos patienter med hypovolæmi, og der bør udvises forsigtighed ved behandling af patienter med hypotension og/eller hypovolæmi. Fentanyl kan give bradykardi, og *Fentanyl-ratiopharm* bør administreres med forsigtighed til patienter med bradyarytmi.

Nedsat leverfunktion

Fentanyl metaboliseres til inaktive metabolitter i leveren, og patienter med leversygdom kan derfor have forsinket elimination. Patienter med nedsat leverfunktion bør holdes under nøje observation, og om nødvendigt reduceres dosis.

Nedsat nyrefunktion

Under 10 % af fentanyl udskilles uomdannet via nyrerne, og til forskel fra morfin udskilles ingen kendte aktive metabolitter via nyrerne. Data vedrørende intravenøst fentanyl hos patienter med nyresvigt tyder på, at fentanyls fordelingsvolumen ændres af dialyse, hvilket kan påvirke serumkoncentrationen. Patienter med nedsat nyrefunktion, der får transdermalt fentanyl, skal observeres nøje for tegn på fentanyltoksicitet, og om nødvendigt reduceres dosis.

Feber/ekstern varmekåvirkning

I tilfælde af feber bør patienten monitoreres for opioide bivirkninger, da væsentlige stigninger i legemstemperaturen indebærer en risiko for øget absorptions hastighed af fentanyl. Plasterets applikationssted må ikke udsættes for varme fra eksterne varmekilder, fx sauna.

Ældre

Data fra intravenøse forsøg med fentanyl tyder på, at ældre patienter kan have nedsat clearance og forlænget halveringstid, og at de desuden kan være mere følsomme over for det aktive stof end yngre patienter. Ifølge undersøgelser af depotplastre med fentanyl hos ældre er fentanyls farmakokinetik dog ikke signifikant anderledes hos denne patientgruppe end hos yngre patienter, om end der er en tendens til højere serumkoncentrationer. Ældre eller kakektiske patienter bør holdes under nøje observation, og om nødvendigt reduceres dosis.

Pædiatriske patienter

Erfaring med behandling af børn under 12 år er begrænset, og *Fentanyl-ratiopharm* bør kun anvendes til denne patientgruppe efter en nøje afvejning af fordele og risici.

Amning

Fentanyl udskilles i modermælk, og amning bør derfor indstilles under behandling med *Fentanyl-ratiopharm* (se også pkt. 4.6).

Patienter med myasthenia gravis

Ikke-epileptiske (myo)klone reaktioner kan forekomme. Forsigtighed er påkrævet ved behandling af patienter med myasthenia gravis.

Interaktion

Generelt bør det undgås at kombinere fentanyl med barbitursyrederivater, buprenorfin, nalbuphin og pentazocin (se pkt. 4.5).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Samtidig brug af barbitursyrederivater bør undgås, da fentanyls respirationsundertrykkende virkning derved kan øges.

Fentanyl bør ikke gives samtidig med buprenorfin, nalbuphin eller pentazocin. Disse lægemidler har høj affinitet til opioidreceptorer med relativt lav naturlig aktivitet, hvorfor de delvist modvirker fentanyls analgetiske virkning og kan udløse abstinenssymptomer hos opioidafhængige patienter (se også pkt. 4.4).

Samtidig brug af andre CNS-deprimerende farmaka kan øge depressionen af centralnervesystemet og føre til hypoventilation, hypotoni samt kraftig sedation eller koma. Det drejer sig bl.a. om følgende CNS-deprimerende farmaka:

- opioider
- anxiolytika og sedativa
- hypnotika
- generelle anæstetika
- phenothiaziner
- muskelrelaksantia
- sederende antihistaminer
- alkoholiske drikke

Patienten skal derfor holdes under nøje observation, hvis et af de ovennævnte lægemidler og aktive stoffer anvendes samtidig med fentanyl.

Det er rapporteret, at MAO-hæmmere kan øge virkningen af opioidanalgetika hos patienter med hjertesvigt. Fentanyl må derfor ikke anvendes inden for 14 dage efter seponering af behandling med MAO-hæmmere.

Fentanyl er et aktivt stof med høj clearance, som metaboliseres hurtigt og i omfattende grad, hovedsageligt via CYP3A4.

Peroral administration af itraconazol, som er en stærkt virkende CYP3A4-hæmmer, i døgndoser på 200 mg i fire dage havde ingen signifikant virkning på fentanyls farmakokinetik efter intravenøs brug. Hos enkelte forsøgspersoner sås dog forhøjet plasmakoncentration. Efter peroral administration af ritonavir, som er en af de stærkest virkende CYP3A4-hæmmere, nedsattes clearance af intravenøst fentanyl med to tredjedele, og halveringstiden fordobledes. Samtidig brug af stærkt virkende CYP3A4-hæmmere (fx ritonavir) og transdermalt administreret fentanyl kan give øget plasmakoncentration af fentanyl. Derved øges eller forlænges såvel den terapeutiske virkning som bivirkningerne, hvilket kan medføre svær respirationsdepression. I så fald anbefales ekstra pleje og observation af patienten. Kombinationsbehandling med ritonavir eller en anden stærkt virkende CYP3A4-hæmmer og transdermalt fentanyl frarådes, med mindre patienten observeres nøje.

4.6 Graviditet og amning

Fentanyls sikkerhed under graviditet er ikke fastlagt. Reproduktionstoksicitet er set i dyreforsøg (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker kendes ikke. Fentanyl bør kun anvendes på tvingende indikation under graviditet.

Langtidsbehandling under graviditet kan medføre abstinenssymptomer hos spædbarnet.

Fentanyl bør ikke anvendes under veer og fødsel (inklusive kejsersnit), da stoffet passerer placenta og kan medføre respirationsdepression hos nyfødte.

Fentanyl udskilles i modermælk og kan medføre sedation og respirationsdepression hos brystbarnet. Derfor bør amningen indstilles i mindst 72 timer efter fjernelse af *Fentanyl-ratiopharm*.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Fentanyl-ratiopharm påvirker i væsentlig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Dette gælder især i begyndelsen af behandlingen, ved hver dosisændring samt i forbindelse med alkohol eller sedativa. Patienter, der er stabiliseret med en specifik dosering, vil ikke nødvendigvis opleve sådanne begrænsninger. Patienter bør derfor spørge deres læge, om de må køre eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Eventuelle bivirkninger angives opdelt efter hyppighed:

Meget almindelige (>1/10), almindelige (≥1/100 til <1/10), ikke almindelige (≥1/1.000 til <1/100), sjældne (≥1/10.000 til <1/1.000) og meget sjældne (<1/10.000).

Den alvorligste bivirkning ved fentanyl er respirationsdepression.

Hjerte

Ikke almindelige: Takykardi, bradykardi.

Sjældne: Arytmi.

Nervesystemet

Meget almindelige: Hovedpine, svimmelhed.

Ikke almindelige: Tremor, paræstesi, taleforstyrrelser.

Meget sjældne: Ataksi, epileptiske anfald (inklusive kloniske og tonisk-kloniske krampeanfald).

Øjne

Meget sjældne: Amblyopi.

Luftveje, thorax og mediastinum

Ikke almindelige: Dyspnø, hypoventilation.

Meget sjældne: Respirationsdepression, apnø.

Mave-tarmkanalen

Meget almindelige:	Kvalme, opkastning, obstipation.
Almindelige:	Xerostomi, dyspepsi.
Ikke almindelige:	Diaré.
Sjældne:	Hikke.
Meget sjældne:	Smertefuld flatulens, ileus.

Nyrer og urinveje

Ikke almindelige:	Urinretention.
Meget sjældne:	Smerter i urinblæren, oliguri.

Hud og subkutane væv

Meget almindelige:	Svedudbrud, pruritus.
Almindelige:	Hudreaktioner ved applikationsstedet.
Ikke almindelige:	Eksantem, erytem.
Udslæt, erytem og pruritus går sædvanligvis væk i løbet af et døgn tid efter, at plasteret fjernes.	

Vaskulære sygdomme

Ikke almindelige:	Hypertension, hypotension.
Sjældne:	Vasodilatation.

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Sjældne:	Ødemer, kuldefornemmelse.
----------	---------------------------

Immunsystemet

Meget sjældne:	Anafylaksi.
----------------	-------------

Psykiske forstyrrelser

Meget almindelige:	Somnolens.
Almindelige:	Sedation, nervøsitet, manglende appetit.
Ikke almindelige:	Eufori, amnesi, insomni, hallucinationer, agitation.
Meget sjældne:	Vrangforestillinger, ekscitation, asteni, depression, angst, konfusion, seksuel dysfunktion, abstinenssymptomer.

Andre bivirkninger:

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data): Under langtidsanvendelse af fentanyl kan der udvikles tolerance og fysisk og psykologisk afhængighed. Symptomer på opioidabstinens (fx kvalme, opkastning, diaré, angst og kuldegysninger) kan forekomme hos patienter efter skift fra de hidtil anvendte opioidanalgetika til *Fentanyl-ratiopharm* eller efter brat seponering af lægemidlet.

4.9 Overdosering

Symptomer

Symptomerne på overdosering af fentanyl er forstærkede farmakologiske virkninger som fx apati, koma, respirationsdepression med Cheyne-Stokes respiration og/eller cyanose. Øvrige symptomer omfatter hypotermi, nedsat muskeltonus, bradykardi, hypotoni. Symptomerne på toksicitet er dyb sedation, ataksi, miosis, kramper samt respirationsdepression, som er det væsentligste symptom.

Behandling

Til behandling af respirationsdepression skal der omgående træffes forholdsregler, der omfatter fjernelse af plasteret og fysisk eller verbal stimulering af patienten. Disse handlinger kan efterfølges af administration af en specifik opioidantagonist såsom naloxon.

Til voksne anbefales en startdosis på 0,4-2 mg naloxonhydrochlorid i.v. Efter behov kan der gives en tilsvarende dosis hvert 2.-3. minut, eller der kan gives en kontinuerlig infusion af 2 mg i 500 ml isotonisk natriumchlorid injektionsvæske 9 mg/ml (0,9 %) eller isotonisk glucose 5 mg/ml (5 %). Infusionshastigheden justeres i forhold til tidligere bolusinjektioner og den enkelte patients respons. Hvis intravenøs administration ikke er muligt, kan naloxonhydrochlorid også gives intramuskulært eller subkutan. Virkningen vil være længere om at indtræffe efter en intramuskulær eller subkutan injektion end efter intravenøs administration. Intramuskulær administration giver en længere virkning end intravenøs administration. Respirationsdepression, der skyldes en overdosis, kan vare længere end virkningen af opioidantagonisten. Reversering af fentanyls virkning kan medføre akutte smerter og frigivelse af katekolaminer. Det er vigtigt, at intensivafdelingsbehandlingen finder sted, hvis patientens kliniske tilstand kræver det. I tilfælde af alvorlig eller vedvarende hypotension kan der være tale om hypovolæmi, og tilstanden skal behandles med passende parenteral væsketerapi.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: opioider; phenylpiperidin-derivater. ATC-kode: N02AB03

Fentanyl er et opioidanalgetikum, der overvejende påvirker μ -receptoren. Fentanyls primære terapeutiske virkning er analgesi og sedation. Den serumkoncentration af fentanyl, der giver en minimal analgetisk virkning hos ikke-opioidbehandlede patienter, svinger mellem 0,3-1,5 ng/ml. En øget bivirkningsincidence kan observeres, hvis niveauet i serum overstiger 2 ng/ml. Såvel den laveste virksomme fentanylkoncentration som koncentrationen, ved hvilken der opstår bivirkninger, øges i takt med stigende udvikling af tolerance. Tendensen til udvikling af tolerance kan variere betydeligt hos forskellige personer.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Efter administration af *Fentanyl-ratiopharm* absorberes fentanyl kontinuerligt gennem huden over 72 timer. På grund af polymermatrixen og stoffets diffusion gennem hudlagene frigives fentanyl med relativt konstant hastighed.

Absorption

Efter første applikation af *Fentanyl-ratiopharm* øges serumkoncentrationen gradvist, idet den generelt udjævnes efter 12-24 timer, hvorefter den holder sig temmelig konstant i resten af den 72 timers applikationsperiode. De opnåede serumkoncentrationer af fentanyl afhænger af fentanyl depotplasterets størrelse. I praksis nås steady-state serumkoncentration ved den anden applikation af et 72-timers plaster og opretholdes under de efterfølgende applikationer af plastre med samme størrelse.

Fordeling

Bindingen til plasmaproteiner er 84 %.

Biotransformation

Fentanyl metaboliseres hovedsageligt i leveren via CYP3A4. Hovedmetabolitten norfentanyl er inaktiv.

Elimination

Efter afbrydelse af behandlingen med fentanyl depotplastre aftager serumkoncentrationen af fentanyl gradvist med ca. 50 % i løbet af henholdsvis 13-22 timer hos voksne og 22-25 timer hos børn. Den langsomme reduktion i serumkoncentration i forhold til intravenøs infusion skyldes den fortsatte absorption af fentanyl fra huden.

Omkring 75 % af fentanyl udskilles i urinen hovedsageligt som metabolitter, mens under 10 % udskilles som uomdannet aktivt stof. Omkring 9 % af dosis genfindes i fæces hovedsageligt som metabolitter.

Særlige populationer

Ældre og svækkede patienter kan have nedsat clearance af fentanyl, hvilket forlænger den terminale halveringstid. Hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion kan der ske forandringer i clearance af fentanyl på grund af ændringer i plasmaproteiner og metabolisk clearance, der fører til forhøjet serumkoncentration.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

De prækliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser og genotoksicitet. Nedsat fertilitet og øget mortalitet hos rottefostre er forekommet i dyreforsøg. Medfødte misdannelser er imidlertid ikke påvist. Der er ikke udført langtidskarcinogenicitetsforsøg.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Klæbelag

Klæbelag af polyacrylat

Bagsidefolie

Polypropylenfolie

Blåt blæk

Beskyttelsesfolie

Polyethylenterephthalatfolie (silikonebehandlet)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

18 måneder

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares over 25 °C.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Depotplastrene er pakket hver for sig i breve. Kompositfolien indeholder følgende lag udefra og ind: overtrukket Kraft-papir, lavdensitets polyethylenfilm, aluminiumsfolie, Surlyn (termoplastisk ethylen-metha-acrylsyre copolymer).

Pakninger à 3, 5, 10 eller 20 depotplastre.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Efter brug vil der stadig være store mængder fentanyl tilbage i plastrene. Derfor skal brugte depotplastre foldes med klæbesiden indad og destrueres eller eventuelt indleveres på apoteket. Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinier.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

{Navn og adresse}

{tlf}

{fax}

{email}

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

[Udfyldes nationalt]

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

<DD,MM,ÅR> <DD, måned, ÅR>

[Udfyldes nationalt]

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

MM/ÅR

[Udfyldes nationalt]

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Fentanyl-ratiopharm 50 µg/h TTS og andre berørte navne (se Vedlæg I)

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 depotplaster frigiver 50 mikrogram fentanyl i timen. 1 plaster på 15 cm² indeholder 8,25 mg fentanyl.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Depotplaster

Transparent og farveløst plaster med blåt tryk på bagsidefolien: "fentanyl 50 µg/h".

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Svære kroniske smerter, som kun kan lindres tilstrækkeligt med opioidanalgetika.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Doseringen individualiseres ud fra den enkelte patients tidligere opioidbehandling under hensyntagen til

- mulig udvikling af tolerans
- patientens aktuelle almentilstand og medicinske status
- sygdommens sværhedsgrad.

Doseringen af fentanyl tilpasses individuelt og bør vurderes løbende efter hver administration.

Patienter, der får opioidbehandling for første gang

Der foreligger plastre med en frigivelseshastighed på 12,5 mikrogram i timen, og de bør anvendes til indledning af behandlingen. Hos gamle eller svagelige bør opioidbehandling ikke indledes med *Fentanyl-ratiopharm*, da denne patientgruppe er kendt for at være meget modtagelig over for opioider. I så fald skal behandlingen fortrinsvis indledes med lave doser af et morphinpræparat med konventionel udløsning, og *Fentanyl-ratiopharm* gives først, når den optimale dosering er fastlagt.

Ved skift fra andre opioider

Den initiale dosis ved overgang fra perorale eller parenterale opioider til behandling med fentanyl beregnes som følger:

1. Mængden af analgetikaforbrug i de forudgående 24 timer bestemmes.
2. Denne sum konverteres til den tilsvarende perorale morphindosis ifølge tabel 1.
3. Den tilsvarende fentanyl dosis fastsættes som følger:
 - a) Ved hjælp af tabel 2 for patienter, som har behov for opioidrotation (med konvertering fra peroralt morphin til transdermalt fentanyl i forholdet 150:1)
 - b) Ved hjælp af tabel 3 for patienter på stabil og veltolereret opioidterapi (med konvertering fra peroralt morphin til transdermalt fentanyl i forholdet 100:1)

Tabel 1: Ækvianalgetiske doser ved konvertering

Alle de i tabellen opgivne doseringer har en analgetisk virkning svarende til 10 mg parenteralt morphin.

Aktivt stof	Ækvianalgetiske doser (mg)	
	Parenteralt (i.m.)	Peroralt
Morphin	10	30-40
Hydromorphon	1,5	7,5
Oxycodon	10-15	20-30
Methadon	10	20
Levorphanol	2	4
Oxymorphin	1	10 (rektalt)
Diamorphin	5	60
Pethidin	75	-
Codein	-	200
Buprenorphin	0,4	0,8 (sublingualt)
Ketobemidon	10	20-30

Tabel 2: Anbefalet initialdosis af transdermalt fentanyl ud fra daglig peroral morphindosis (for patienter med behov for opioidrotation)

Peroral morphindosis (mg/døgn)	Transdermal frigivelse af fentanyl (mikrogram/time)
< 44	12,5
0-134	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

Tabel 3: Anbefalet initial dosis af transdermalt fentanyl baseret på daglig peroral morphindosis (for patienter på stabil og veltolereret opioidterapi)

Peroral morphindosis (mg/døgn)	Transdermal frigivelse af fentanyl (mikrogram/time)
< 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

Ved at kombinere flere depotplastre kan der opnås en frigivelseshastighed for fentanyl på over 100 mikrogram i timen.

Den indledende evaluering af den maksimale analgetiske virkning af *Fentanyl-ratiopharm* må ikke finde sted, før plasteret har været i brug i 24 timer. Det skyldes den gradvise stigning i fentanyls serumkoncentration i løbet af de første 24 timer efter applikation af plasteret.

I de første 12 timer efter skift til *Fentanyl-ratiopharm* vil patienten fortsat få det hidtil anvendte analgetikum i den hidtidige dosis. I de næste 12 timer administreres dette analgetikum efter behov.

Dosistitrering og vedligeholdelsesbehandling

Plasteret bør skiftes hver 72. time. Dosis bør titreres individuelt, indtil der opnås analgetisk effekt. Det kan være nødvendigt at skifte depotplasteret efter 48 timer hos patienter, som oplever et markant fald 48-72 timer efter applikation.

Der foreligger plastre med en frigivelseshastighed på 12,5 mikrogram i timen, som er egnet til dosistitrering i det lave dosisområde. I tilfælde af utilstrækkelig analgesi efter den initiale applikationsperiode kan dosis øges efter 3 dage, indtil den ønskede virkning opnås for den enkelte patient. Yderligere dosisjustering bør normalt foretages med dosisintervaller på 25 mikrogram i timen, idet der dog bør tages højde for patientens behov for yderligere analgesi og smertestatus.

Lejlighedsvis kan patienten få behov for supplerende doser af et kortvirkende analgetikum mod gennembrudssmerter. Yderligere eller alternative metoder til analgesi eller alternativ administration af opioider bør overvejes, når doseringen af *Fentanyl-ratiopharm* overstiger 300 mikrogram/time.

Der foreligger rapporter om abstinenssymptomer ved skift fra langtidsbehandling med morfin til transdermalt fentanyl til trods for tilstrækkelig analgetisk effekt. Til behandling af abstinenssymptomer anbefales kortvirkende morfin i lave doser.

Ændring eller afslutning af behandlingen

Hvis det er nødvendigt at seponere plasteret, bør det gradvist erstattes af andre opioider, idet der indledes med en lav dosis, som langsomt øges. Dette er nødvendigt, fordi fentanylniveauet aftager gradvist, når plasteret fjernes, og det tager mindst 17 timer at få halveret fentanyls serumkoncentration. Opioidanalgetika bør generelt seponeres gradvist for at forebygge abstinenssymptomer (kvalme, opkastning, diarré, angst og muskeltremor). Tabel 2 og 3 må ikke anvendes ved skift fra fentanyl depotplastre til morfinbehandling.

Indgivelsesmåde

Umiddelbart efter det er taget ud af pakningen og beskyttelsesfolien er fjernet, anbringes depotplasteret på et hårløst område af huden på overkroppen (bryst, ryg eller overarm). Håret fjernes med saks og må ikke barberes af.

Før plasteret anbringes, vaskes huden omhyggeligt med rent vand (uden rensmiddel) og tørres godt. Dernæst anbringes depotplasteret, som trykkes fast med et let tryk med håndfladen i ca.30 sekunder. Hudområdet, hvor plasteret anbringes, skal være uden småsår (fx på grund af strålebehandling eller barbering) og hudirritation.

Da ydersiden af depotplasteret er beskyttet af vandtæt folie, kan patienten have det på i brusebad. Lejlighedsvis kan der være behov for yderligere fastklæbning af plasteret.

I tilfælde af stigende dosisøkonomier kan det aktive overfladeområde nå til et punkt, hvor yderligere stigning ikke kan finde sted.

Behandlingens varighed

Plasteret bør skiftes efter 72 timer. Hvis der i enkelte tilfælde er behov for at skifte det tidligere, bør det ikke gøres, før der er gået mindst 48 timer, da den gennemsnitlige koncentration af fentanyl ellers kan stige. Til hver applikation vælges et nyt hudområde. Der bør gå 7 dage, før et nyt plaster anbringes på det samme hudområde. Den analgetiske virkning holder sig i nogen tid, efter at depotplasteret fjernes.

Hvis der er spor af plasteret på huden, efter at det er taget af, kan de fjernes med rigeligt vand og sæbe. Huden må ikke renses med alkohol eller andre opløsningsmidler, da de kan trænge ind i huden på grund af plasterets virkning.

Børn:

Erfaring med behandling af børn under 12 år er begrænset. *Fentanyl-ratiopharm depotplaster* må ikke anvendes til denne population.

Anvendelse til ældre

Ældre bør observeres nøje, og doseringen reduceres efter behov (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsat lever- og nyrefunktion

Patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion bør observeres nøje, og dosis reduceres efter behov (se pkt. 4.4).

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.
- Akutte eller postoperative smerter, da dosistitrering ikke kan udføres under kortvarig brug.
- Alvorlig svækkelse af centralnervesystemet.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Præparatet bør udelukkende anvendes som led i en integreret smertebehandling i tilfælde, hvor der foreligger en fuldstændig vurdering af patienten såvel medicinsk som socialt og psykologisk.

Behandling med *Fentanyl-ratiopharm* må kun indledes af en erfaren læge, der har kendskab til farmakokinetikken bag fentanyl depotplastre og risikoen for svær hypoventilation.

I tilfælde af alvorlige bivirkninger skal patienten monitoreres i 24 timer efter fjernelse af depotplasteret på grund af fentanyls halveringstid (se pkt. 5.2).

Ved kroniske smerter, der ikke skyldes cancer, vil det muligvis være bedre at indlede behandlingen med stærke opioider med konventionel udløsning (fx morphin) og at ordinere fentanyl depotplaster efter bestemmelse af effekt og optimal dosering af det stærke opioid.

Depotplasteret må ikke klippes over, da der ikke er kendskab til kvalitet, virkning og sikkerhed af plastre, der deles i flere stykker.

Hvis der er behov for højere doser end 500 mg morfinækvivalent, anbefales det at revurdere opioid-behandlingen.

De mest almindelige bivirkninger efter administration af normale doser er sløvhed, konfusion, kvalme, opkastning og obstipation. De første er forbigående og bør undersøges nærmere, hvis symptomerne varer ved. Derimod holder obstipation ikke op, hvis behandlingen fortsættes. Alle disse bivirkninger må forventes, og der bør derfor tages højde for dem, specielt obstipation, ved at optimere behandlingen. Ofte vil der være behov for afhjælpende behandling (se pkt. 4.8).

Fentanyl bør ikke anvendes samtidig med buprenorphin, nalbuphin eller pentazocin (se også pkt. 4.5).

Gennembrudssmerter

I undersøgelser har det vist sig, at næsten alle patienter til trods for behandling med et fentanylplaster fik behov for supplerende behandling med stærkt virkende lægemidler med konventionel udløsning til at standse gennembrudssmerter.

Respirationsdepression

Som med alle potente opioider kan nogle patienter få respirationsdepression af *Fentanyl-ratiopharm*, og patienterne skal være under observation for denne virkning. Respirationsdepressionen kan vare ved efter fjernelse af plasteret. Incidensen af respirationsdepression stiger med stigende doser fentanyl. Stoffer, der påvirker centralnervesystemet, kan forværre respirationsdepression (se pkt. 4.5). Hos patienter med eksisterende respirationsdepression bør fentanyl kun anvendes med forsigtighed og i en lavere dosis.

Kronisk lungesygdom

Hos patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom eller andre sygdomme i lungerne kan fentanyl give mere alvorlige bivirkninger, og denne patientgruppen kan få nedsat respiratorisk drive og øget modstand i luftvejene.

Afhængighed

Tolerance og fysisk og psykologisk afhængighed kan opstå efter gentagen administration af opioider, men forekommer sjældent under behandling af cancersmerter.

Øget intrakranielt tryk

Fentanyl-ratiopharm bør anvendes med forsigtighed til patienter, som kan være særligt følsomme over for de intrakranielle virkninger af CO₂-retention – fx patienter med dokumenteret øget intrakranielt tryk, nedsat bevidsthedsniveau eller koma.

Kardielle lidelser

Opioider kan medføre hypotension, især hos patienter med hypovolæmi, og der bør udvises forsigtighed ved behandling af patienter med hypotension og/eller hypovolæmi. Fentanyl kan give bradykardi, og *Fentanyl-ratiopharm* bør administreres med forsigtighed til patienter med bradyarytmi.

Nedsat leverfunktion

Fentanyl metaboliseres til inaktive metabolitter i leveren, og patienter med leversygdom kan derfor have forsinket elimination. Patienter med nedsat leverfunktion bør holdes under nøje observation, og om nødvendigt reduceres dosis.

Nedsat nyrefunktion

Under 10 % af fentanyl udskilles uomdannet via nyrerne, og til forskel fra morfin udskilles ingen kendte aktive metabolitter via nyrerne. Data vedrørende intravenøst fentanyl hos patienter med nyresvigt tyder på, at fentanyls fordelingsvolumen ændres af dialyse, hvilket kan påvirke serumkoncentrationen. Patienter med nedsat nyrefunktion, der får transdermalt fentanyl, skal observeres nøje for tegn på fentanyltoksicitet, og om nødvendigt reduceres dosis.

Feber/ekstern varmekilde

I tilfælde af feber bør patienten monitoreres for opioide bivirkninger, da væsentlige stigninger i legemstemperaturen indebærer en risiko for øget absorptionshastighed af fentanyl. Plasterets applikationssted må ikke udsættes for varme fra eksterne varmekilder, fx sauna.

Ældre

Data fra intravenøse forsøg med fentanyl tyder på, at ældre patienter kan have nedsat clearance og forlænget halveringstid, og at de desuden kan være mere følsomme over for det aktive stof end yngre patienter. Ifølge undersøgelser af depotplastre med fentanyl hos ældre er fentanyls farmakokinetik dog ikke signifikant anderledes hos denne patientgruppe end hos yngre patienter, om end der er en tendens til højere serumkoncentrationer. Ældre eller kakektiske patienter bør holdes under nøje observation, og om nødvendigt reduceres dosis.

Pædiatriske patienter

Erfaring med behandling af børn under 12 år er begrænset, og *Fentanyl-ratiopharm* bør kun anvendes til denne patientgruppe efter en nøje afvejning af fordele og risici.

Amning

Fentanyl udskilles i modermælk, og amning bør derfor indstilles under behandling med *Fentanyl-ratiopharm* (se også pkt. 4.6).

Patienter med myasthenia gravis

Ikke-epileptiske (myo)klone reaktioner kan forekomme. Forsigtighed er påkrævet ved behandling af patienter med myasthenia gravis.

Interaktion

Generelt bør det undgås at kombinere fentanyl med barbitursyrederivater, buprenorfin, nalbuphin og pentazocin (se pkt. 4.5).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Samtidig brug af barbitursyrederivater bør undgås, da fentanyls respirationsundertrykkende virkning derved kan øges.

Fentanyl bør ikke gives samtidig med buprenorfin, nalbuphin eller pentazocin. Disse lægemidler har høj affinitet til opioidreceptorer med relativt lav naturlig aktivitet, hvorfor de delvist modvirker fentanyls analgetiske virkning og kan udløse abstinenssymptomer hos opioidafhængige patienter (se også pkt. 4.4).

Samtidig brug af andre CNS-deprimerende farmaka kan øge depressionen af centralnervesystemet og føre til hypoventilation, hypotoni samt kraftig sedation eller koma. Det drejer sig bl.a. om følgende CNS-deprimerende farmaka:

- opioider
- anxiolytika og sedativa
- hypnotika
- generelle anæstetika
- phenothiaziner
- muskelrelaksantia
- sederende antihistaminer
- alkoholiske drikke

Patienten skal derfor holdes under nøje observation, hvis et af de ovennævnte lægemidler og aktive stoffer anvendes samtidig med fentanyl.

Det er rapporteret, at MAO-hæmmere kan øge virkningen af opioidanalgetika hos patienter med hjertesvigt. Fentanyl må derfor ikke anvendes inden for 14 dage efter seponering af behandling med MAO-hæmmere.

Fentanyl er et aktivt stof med høj clearance, som metaboliseres hurtigt og i omfattende grad, hovedsageligt via CYP3A4.

Peroral administration af itraconazol, som er en stærkt virkende CYP3A4-hæmmer, i døgndoser på 200 mg i fire dage havde ingen signifikant virkning på fentanyls farmakokinetik efter intravenøs brug. Hos enkelte forsøgspersoner sås dog forhøjet plasmakoncentration. Efter peroral administration af ritonavir, som er en af de stærkest virkende CYP3A4-hæmmere, nedsattes clearance af intravenøst fentanyl med to tredjedele, og halveringstiden fordobledes. Samtidig brug af stærkt virkende CYP3A4-hæmmere (fx ritonavir) og transdermalt administreret fentanyl kan give øget plasmakoncentration af fentanyl. Derved øges eller forlænges såvel den terapeutiske virkning som bivirkningerne, hvilket kan medføre svær respirationsdepression. I så fald anbefales ekstra pleje og observation af patienten. Kombinationsbehandling med ritonavir eller en anden stærkt virkende CYP3A4-hæmmer og transdermalt fentanyl frarådes, med mindre patienten observeres nøje.

4.6 Graviditet og amning

Fentanyls sikkerhed under graviditet er ikke fastlagt. Reproduktionstoksicitet er set i dyreforsøg (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker kendes ikke. Fentanyl bør kun anvendes på tvingende indikation under graviditet.

Langtidsbehandling under graviditet kan medføre abstinenssymptomer hos spædbarnet.

Fentanyl bør ikke anvendes under veer og fødsel (inklusive kejsersnit), da stoffet passerer placenta og kan medføre respirationsdepression hos nyfødte.

Fentanyl udskilles i modermælk og kan medføre sedation og respirationsdepression hos brystbarnet. Derfor bør amningen indstilles i mindst 72 timer efter fjernelse af *Fentanyl-ratiopharm*.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Fentanyl-ratiopharm påvirker i væsentlig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Dette gælder især i begyndelsen af behandlingen, ved hver dosisændring samt i forbindelse med alkohol eller sedativa. Patienter, der er stabiliseret med en specifik dosering, vil ikke nødvendigvis opleve sådanne begrænsninger. Patienter bør derfor spørge deres læge, om de må køre eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Eventuelle bivirkninger angives opdelt efter hyppighed:

Meget almindelige (>1/10), almindelige (≥1/100 til <1/10), ikke almindelige (≥1/1.000 til <1/100), sjældne (≥1/10.000 til <1/1.000) og meget sjældne (<1/10.000).

Den alvorligste bivirkning ved fentanyl er respirationsdepression.

Hjerte

Ikke almindelige: Takykardi, bradykardi.

Sjældne: Arytmi.

Nervesystemet

Meget almindelige: Hovedpine, svimmelhed.

Ikke almindelige: Tremor, paræstesi, taleforstyrrelser.

Meget sjældne: Ataksi, epileptiske anfald (inklusive kloniske og tonisk-kloniske krampeanfald).

Øjne

Meget sjældne: Amblyopi.

Luftveje, thorax og mediastinum

Ikke almindelige: Dyspnø, hypoventilation.

Meget sjældne: Respirationsdepression, apnø.

Mave-tarmkanalen

Meget almindelige:	Kvalme, opkastning, obstipation.
Almindelige:	Xerostomi, dyspepsi.
Ikke almindelige:	Diaré.
Sjældne:	Hikke.
Meget sjældne:	Smertefuld flatulens, ileus.

Nyrer og urinveje

Ikke almindelige:	Urinretention.
Meget sjældne:	Smerter i urinblæren, oliguri.

Hud og subkutane væv

Meget almindelige:	Svedudbrud, pruritus.
Almindelige:	Hudreaktioner ved applikationsstedet.
Ikke almindelige:	Eksantem, erytem.
Udslæt, erytem og pruritus går sædvanligvis væk i løbet af et døgn tid efter, at plasteret fjernes.	

Vaskulære sygdomme

Ikke almindelige:	Hypertension, hypotension.
Sjældne:	Vasodilatation.

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Sjældne:	Ødemer, kuldefornemmelse.
----------	---------------------------

Immunsystemet

Meget sjældne:	Anafylaksi.
----------------	-------------

Psykiske forstyrrelser

Meget almindelige:	Somnolens.
Almindelige:	Sedation, nervøsitet, manglende appetit.
Ikke almindelige:	Eufori, amnesi, insomni, hallucinationer, agitation.
Meget sjældne:	Vrangforestillinger, ekscitation, asteni, depression, angst, konfusion, seksuel dysfunktion, abstinenssymptomer.

Andre bivirkninger:

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data): Under langtidsanvendelse af fentanyl kan der udvikles tolerance og fysisk og psykologisk afhængighed. Symptomer på opioidabstinens (fx kvalme, opkastning, diaré, angst og kuldegysninger) kan forekomme hos patienter efter skift fra de hidtil anvendte opioidanalgetika til *Fentanyl-ratiopharm* eller efter brat seponering af lægemidlet.

4.9 Overdosering

Symptomer

Symptomerne på overdosering af fentanyl er forstærkede farmakologiske virkninger som fx apati, koma, respirationsdepression med Cheyne-Stokes respiration og/eller cyanose. Øvrige symptomer omfatter hypotermi, nedsat muskeltonus, bradykardi, hypotoni. Symptomerne på toksicitet er dyb sedation, ataksi, miosis, kramper samt respirationsdepression, som er det væsentligste symptom.

Behandling

Til behandling af respirationsdepression skal der omgående træffes forholdsregler, der omfatter fjernelse af plasteret og fysisk eller verbal stimulering af patienten. Disse handlinger kan efterfølges af administration af en specifik opioidantagonist såsom naloxon.

Til voksne anbefales en startdosis på 0,4-2 mg naloxonhydrochlorid i.v. Efter behov kan der gives en tilsvarende dosis hvert 2.-3. minut, eller der kan gives en kontinuerlig infusion af 2 mg i 500 ml isotonisk natriumchlorid injektionsvæske 9 mg/ml (0,9 %) eller isotonisk glucose 5 mg/ml (5 %). Infusionshastigheden justeres i forhold til tidligere bolusinjektioner og den enkelte patients respons. Hvis intravenøs administration ikke er muligt, kan naloxonhydrochlorid også gives intramuskulært eller subkutan. Virkningen vil være længere om at indtræffe efter en intramuskulær eller subkutan injektion end efter intravenøs administration. Intramuskulær administration giver en længere virkning end intravenøs administration. Respirationsdepression, der skyldes en overdosis, kan vare længere end virkningen af opioidantagonisten. Reversering af fentanyls virkning kan medføre akutte smerter og frigivelse af katekolaminer. Det er vigtigt, at intensivafdelingsbehandlingen finder sted, hvis patientens kliniske tilstand kræver det. I tilfælde af alvorlig eller vedvarende hypotension kan der være tale om hypovolæmi, og tilstanden skal behandles med passende parenteral væsketerapi.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: opioider; phenylpiperidin-derivater. ATC-kode: N02AB03

Fentanyl er et opioidanalgetikum, der overvejende påvirker μ -receptoren. Fentanyls primære terapeutiske virkning er analgesi og sedation. Den serumkoncentration af fentanyl, der giver en minimal analgetisk virkning hos ikke-opioidbehandlede patienter, svinger mellem 0,3-1,5 ng/ml. En øget bivirkningsincidens kan observeres, hvis niveauet i serum overstiger 2 ng/ml. Såvel den laveste virksomme fentanylkoncentration som koncentrationen, ved hvilken der opstår bivirkninger, øges i takt med stigende udvikling af tolerance. Tendensen til udvikling af tolerance kan variere betydeligt hos forskellige personer.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Efter administration af *Fentanyl-ratiopharm* absorberes fentanyl kontinuerligt gennem huden over 72 timer. På grund af polymermatrixen og stoffets diffusion gennem hudlagene frigives fentanyl med relativt konstant hastighed.

Absorption

Efter første applikation af *Fentanyl-ratiopharm* øges serumkoncentrationen gradvist, idet den generelt udjævnes efter 12-24 timer, hvorefter den holder sig temmelig konstant i resten af den 72 timers applikationsperiode. De opnåede serumkoncentrationer af fentanyl afhænger af fentanyl depotplasterets størrelse. I praksis nås steady-state serumkoncentration ved den anden applikation af et 72-timers plaster og opretholdes under de efterfølgende applikationer af plastre med samme størrelse.

Fordeling

Bindingen til plasmaproteiner er 84 %.

Biotransformation

Fentanyl metaboliseres hovedsageligt i leveren via CYP3A4. Hovedmetabolitten norfentanyl er inaktiv.

Elimination

Efter afbrydelse af behandlingen med fentanyl depotplastre aftager serumkoncentrationen af fentanyl gradvist med ca. 50 % i løbet af henholdsvis 13-22 timer hos voksne og 22-25 timer hos børn. Den langsomme reduktion i serumkoncentration i forhold til intravenøs infusion skyldes den fortsatte absorption af fentanyl fra huden.

Omkring 75 % af fentanyl udskilles i urinen hovedsageligt som metabolitter, mens under 10 % udskilles som uomdannet aktivt stof. Omkring 9 % af dosis genfindes i fæces hovedsageligt som metabolitter.

Særlige populationer

Ældre og svækkede patienter kan have nedsat clearance af fentanyl, hvilket forlænger den terminale halveringstid. Hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion kan der ske forandringer i clearance af fentanyl på grund af ændringer i plasmaproteiner og metabolisk clearance, der fører til forhøjet serumkoncentration.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

De prækliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser og genotoksicitet. Nedsat fertilitet og øget mortalitet hos rottefostre er forekommet i dyreforsøg. Medfødte misdannelser er imidlertid ikke påvist. Der er ikke udført langtidskarcinogenicitetsforsøg.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Klæbelag

Klæbelag af polyacrylat

Bagsidefolie

Polypropylenfolie

Blåt blæk

Beskyttelsesfolie

Polyethylenterephthalatfolie (silikonebehandlet)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

18 måneder

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares over 25 °C.

6.6 Emballagetype og pakningsstørrelser

Depotplastrene er pakket hver for sig i breve. Kompositfolien indeholder følgende lag udefra og ind: overtrukket Kraft-papir, lavdensitets polyethylenfilm, aluminiumsfolie, Surlyn (termoplastisk ethylen-metha-acrylsyre copolymer).

Pakninger à 3, 5, 10 eller 20 depotplastre.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Efter brug vil der stadig være store mængder fentanyl tilbage i plastrene. Derfor skal brugte depotplastre foldes med klæbesiden indad og destrueres eller eventuelt indleveres på apoteket. Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinier.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

{Navn og adresse}

{tlf}

{fax}

{email}

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

[Udfyldes nationalt]

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

<DD,MM,ÅR> <DD, måned, ÅR>

[Udfyldes nationalt]

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

MM/ÅR

[Udfyldes nationalt]

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Fentanyl-ratiopharm 75 µg/h TTS og andre berørte navne (se Vedlæg I)

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 depotplaster frigiver 75 mikrogram fentanyl i timen. 1 plaster på 22,5 cm² indeholder 12,375 mg fentanyl.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Depotplaster

Transparent og farveløst plaster med blåt tryk på bagsidefolien: "fentanyl 75 µg/h".

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Svære kroniske smerter, som kun kan lindres tilstrækkeligt med opioidanalgetika.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Doseringen individualiseres ud fra den enkelte patients tidligere opioidbehandling under hensyntagen til

- mulig udvikling af tolerans
- patientens aktuelle almentilstand og medicinske status
- sygdommens sværhedsgrad.

Doseringen af fentanyl tilpasses individuelt og bør vurderes løbende efter hver administration.

Patienter, der får opioidbehandling for første gang

Der foreligger plastre med en frigivelseshastighed på 12,5 mikrogram i timen, og de bør anvendes til indledning af behandlingen. Hos gamle eller svagelige bør opioidbehandling ikke indledes med *Fentanyl-ratiopharm*, da denne patientgruppe er kendt for at være meget modtagelig over for opioider. I så fald skal behandlingen fortrinsvis indledes med lave doser af et morphinpræparat med konventionel udløsning, og *Fentanyl-ratiopharm* gives først, når den optimale dosering er fastlagt.

Ved skift fra andre opioider

Den initiale dosis ved overgang fra perorale eller parenterale opioider til behandling med fentanyl beregnes som følger:

1. Mængden af analgetikaforbrug i de forudgående 24 timer bestemmes.
2. Denne sum konverteres til den tilsvarende perorale morphindosis ifølge tabel 1.
3. Den tilsvarende fentanyl dosis fastsættes som følger:
 - a) Ved hjælp af tabel 2 for patienter, som har behov for opioidrotation (med konvertering fra peroralt morphin til transdermalt fentanyl i forholdet 150:1)
 - b) Ved hjælp af tabel 3 for patienter på stabil og veltolereret opioidterapi (med konvertering fra peroralt morphin til transdermalt fentanyl i forholdet 100:1)

Tabel 1: Ækvianalgetiske doser ved konvertering

Alle de i tabellen opgivne doseringer har en analgetisk virkning svarende til 10 mg parenteralt morphin.

Aktivt stof	Ækvianalgetiske doser (mg)	
	Parenteralt (i.m.)	Peroralt
Morphin	10	30-40
Hydromorphon	1,5	7,5
Oxycodon	10-15	20-30
Methadon	10	20
Levorphanol	2	4
Oxymorphin	1	10 (rektalt)
Diamorphin	5	60
Pethidin	75	-
Codein	-	200
Buprenorphin	0,4	0,8 (sublingualt)
Ketobemidon	10	20-30

Tabel 2: Anbefalet initialdosis af transdermalt fentanyl ud fra daglig peroral morphindosis (for patienter med behov for opioidrotation)

Peroral morphindosis (mg/døgn)	Transdermal frigivelse af fentanyl (mikrogram/time)
< 44	12,5
0-134	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

Tabel 3: Anbefalet initial dosis af transdermalt fentanyl baseret på daglig peroral morphindosis (for patienter på stabil og veltolereret opioidterapi)

Peroral morphindosis (mg/døgn)	Transdermal frigivelse af fentanyl (mikrogram/time)
< 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

Ved at kombinere flere depotplastre kan der opnås en frigivelseshastighed for fentanyl på over 100 mikrogram i timen.

Den indledende evaluering af den maksimale analgetiske virkning af *Fentanyl-ratiopharm* må ikke finde sted, før plasteret har været i brug i 24 timer. Det skyldes den gradvise stigning i fentanyls serumkoncentration i løbet af de første 24 timer efter applikation af plasteret.

I de første 12 timer efter skift til *Fentanyl-ratiopharm* vil patienten fortsat få det hidtil anvendte analgetikum i den hidtidige dosis. I de næste 12 timer administreres dette analgetikum efter behov.

Dosistitrering og vedligeholdelsesbehandling

Plasteret bør skiftes hver 72. time. Dosis bør titreres individuelt, indtil der opnås analgetisk effekt. Det kan være nødvendigt at skifte depotplasteret efter 48 timer hos patienter, som oplever et markant fald 48-72 timer efter applikation.

Der foreligger plastre med en frigivelseshastighed på 12,5 mikrogram i timen, som er egnet til dosistitrering i det lave dosisområde. I tilfælde af utilstrækkelig analgesi efter den initiale applikationsperiode kan dosis øges efter 3 dage, indtil den ønskede virkning opnås for den enkelte patient. Yderligere dosisjustering bør normalt foretages med dosisintervaller på 25 mikrogram i timen, idet der dog bør tages højde for patientens behov for yderligere analgesi og smertestatus.

Lejlighedsvis kan patienten få behov for supplerende doser af et kortvirkende analgetikum mod gennembrudssmerter. Yderligere eller alternative metoder til analgesi eller alternativ administration af opioider bør overvejes, når doseringen af *Fentanyl-ratiopharm* overstiger 300 mikrogram/time.

Der foreligger rapporter om abstinenssymptomer ved skift fra langtidsbehandling med morfin til transdermalt fentanyl til trods for tilstrækkelig analgetisk effekt. Til behandling af abstinenssymptomer anbefales kortvirkende morfin i lave doser.

Ændring eller afslutning af behandlingen

Hvis det er nødvendigt at seponere plasteret, bør det gradvist erstattes af andre opioider, idet der indledes med en lav dosis, som langsomt øges. Dette er nødvendigt, fordi fentanylniveauet aftager gradvist, når plasteret fjernes, og det tager mindst 17 timer at få halveret fentanyls serumkoncentration. Opioidanalgetika bør generelt seponeres gradvist for at forebygge abstinenssymptomer (kvalme, opkastning, diarré, angst og muskeltremor). Tabel 2 og 3 må ikke anvendes ved skift fra fentanyl depotplastre til morfinbehandling.

Indgivelsesmåde

Umiddelbart efter det er taget ud af pakningen og beskyttelsesfolien er fjernet, anbringes depotplasteret på et hårløst område af huden på overkroppen (bryst, ryg eller overarm). Håret fjernes med saks og må ikke barberes af.

Før plasteret anbringes, vaskes huden omhyggeligt med rent vand (uden rensmiddel) og tørres godt. Dernæst anbringes depotplasteret, som trykkes fast med et let tryk med håndfladen i ca.30 sekunder. Hudområdet, hvor plasteret anbringes, skal være uden småsår (fx på grund af strålebehandling eller barbering) og hudirritation.

Da ydersiden af depotplasteret er beskyttet af vandtæt folie, kan patienten have det på i brusebad. Lejlighedsvis kan der være behov for yderligere fastklæbning af plasteret.

I tilfælde af stigende dosisøkonomier kan det aktive overfladeområde nå til et punkt, hvor yderligere stigning ikke kan finde sted.

Behandlingens varighed

Plasteret bør skiftes efter 72 timer. Hvis der i enkelte tilfælde er behov for at skifte det tidligere, bør det ikke gøres, før der er gået mindst 48 timer, da den gennemsnitlige koncentration af fentanyl ellers kan stige. Til hver applikation vælges et nyt hudområde. Der bør gå 7 dage, før et nyt plaster anbringes på det samme hudområde. Den analgetiske virkning holder sig i nogen tid, efter at depotplasteret fjernes.

Hvis der er spor af plasteret på huden, efter at det er taget af, kan de fjernes med rigeligt vand og sæbe. Huden må ikke renses med alkohol eller andre opløsningsmidler, da de kan trænge ind i huden på grund af plasterets virkning.

Børn:

Erfaring med behandling af børn under 12 år er begrænset. *Fentanyl-ratiopharm depotplaster* må ikke anvendes til denne population.

Anvendelse til ældre

Ældre bør observeres nøje, og doseringen reduceres efter behov (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsat lever- og nyrefunktion

Patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion bør observeres nøje, og dosis reduceres efter behov (se pkt. 4.4).

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.
- Akutte eller postoperative smerter, da dosistitrering ikke kan udføres under kortvarig brug.
- Alvorlig svækkelse af centralnervesystemet.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Præparatet bør udelukkende anvendes som led i en integreret smertebehandling i tilfælde, hvor der foreligger en fuldstændig vurdering af patienten såvel medicinsk som socialt og psykologisk.

Behandling med *Fentanyl-ratiopharm* må kun indledes af en erfaren læge, der har kendskab til farmakokinetikken bag fentanyl depotplastre og risikoen for svær hypoventilation.

I tilfælde af alvorlige bivirkninger skal patienten monitoreres i 24 timer efter fjernelse af depotplasteret på grund af fentanyls halveringstid (se pkt. 5.2).

Ved kroniske smerter, der ikke skyldes cancer, vil det muligvis være bedre at indlede behandlingen med stærke opioider med konventionel udløsning (fx morphin) og at ordinere fentanyl depotplaster efter bestemmelse af effekt og optimal dosering af det stærke opioid.

Depotplasteret må ikke klippes over, da der ikke er kendskab til kvalitet, virkning og sikkerhed af plastre, der deles i flere stykker.

Hvis der er behov for højere doser end 500 mg morfinækvivalent, anbefales det at revurdere opioid-behandlingen.

De mest almindelige bivirkninger efter administration af normale doser er sløvhed, konfusion, kvalme, opkastning og obstipation. De første er forbigående og bør undersøges nærmere, hvis symptomerne varer ved. Derimod holder obstipation ikke op, hvis behandlingen fortsættes. Alle disse bivirkninger må forventes, og der bør derfor tages højde for dem, specielt obstipation, ved at optimere behandlingen. Ofte vil der være behov for afhjælpende behandling (se pkt. 4.8).

Fentanyl bør ikke anvendes samtidig med buprenorphin, nalbuphin eller pentazocin (se også pkt. 4.5).

Gennembrudssmerter

I undersøgelser har det vist sig, at næsten alle patienter til trods for behandling med et fentanylplaster fik behov for supplerende behandling med stærkt virkende lægemidler med konventionel udløsning til at standse gennembrudssmerter.

Respirationsdepression

Som med alle potente opioider kan nogle patienter få respirationsdepression af *Fentanyl-ratiopharm*, og patienterne skal være under observation for denne virkning. Respirationsdepressionen kan vare ved efter fjernelse af plasteret. Incidensen af respirationsdepression stiger med stigende doser fentanyl. Stoffer, der påvirker centralnervesystemet, kan forværre respirationsdepression (se pkt. 4.5). Hos patienter med eksisterende respirationsdepression bør fentanyl kun anvendes med forsigtighed og i en lavere dosis.

Kronisk lungesygdom

Hos patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom eller andre sygdomme i lungerne kan fentanyl give mere alvorlige bivirkninger, og denne patientgruppen kan få nedsat respiratorisk drive og øget modstand i luftvejene.

Afhængighed

Tolerance og fysisk og psykologisk afhængighed kan opstå efter gentagen administration af opioider, men forekommer sjældent under behandling af cancersmerter.

Øget intrakranielt tryk

Fentanyl-ratiopharm bør anvendes med forsigtighed til patienter, som kan være særligt følsomme over for de intrakranielle virkninger af CO₂-retention – fx patienter med dokumenteret øget intrakranielt tryk, nedsat bevidsthedsniveau eller koma.

Kardielle lidelser

Opioider kan medføre hypotension, især hos patienter med hypovolæmi, og der bør udvises forsigtighed ved behandling af patienter med hypotension og/eller hypovolæmi. Fentanyl kan give bradykardi, og *Fentanyl-ratiopharm* bør administreres med forsigtighed til patienter med bradyarytmi.

Nedsat leverfunktion

Fentanyl metaboliseres til inaktive metabolitter i leveren, og patienter med leversygdom kan derfor have forsinket elimination. Patienter med nedsat leverfunktion bør holdes under nøje observation, og om nødvendigt reduceres dosis.

Nedsat nyrefunktion

Under 10 % af fentanyl udskilles uomdannet via nyrerne, og til forskel fra morfin udskilles ingen kendte aktive metabolitter via nyrerne. Data vedrørende intravenøst fentanyl hos patienter med nyresvigt tyder på, at fentanyls fordelingsvolumen ændres af dialyse, hvilket kan påvirke serumkoncentrationen. Patienter med nedsat nyrefunktion, der får transdermalt fentanyl, skal observeres nøje for tegn på fentanyltoksicitet, og om nødvendigt reduceres dosis.

Feber/ekstern varmekpåvirkning

I tilfælde af feber bør patienten monitoreres for opioide bivirkninger, da væsentlige stigninger i legemstemperaturen indebærer en risiko for øget absorptions hastighed af fentanyl. Plasterets applikationssted må ikke udsættes for varme fra eksterne varmekilder, fx sauna.

Ældre

Data fra intravenøse forsøg med fentanyl tyder på, at ældre patienter kan have nedsat clearance og forlænget halveringstid, og at de desuden kan være mere følsomme over for det aktive stof end yngre patienter. Ifølge undersøgelser af depotplastre med fentanyl hos ældre er fentanyls farmakokinetik dog ikke signifikant anderledes hos denne patientgruppe end hos yngre patienter, om end der er en tendens til højere serumkoncentrationer. Ældre eller kakektiske patienter bør holdes under nøje observation, og om nødvendigt reduceres dosis.

Pædiatriske patienter

Erfaring med behandling af børn under 12 år er begrænset, og *Fentanyl-ratiopharm* bør kun anvendes til denne patientgruppe efter en nøje afvejning af fordele og risici.

Amning

Fentanyl udskilles i modermælk, og amning bør derfor indstilles under behandling med *Fentanyl-ratiopharm* (se også pkt. 4.6).

Patienter med myasthenia gravis

Ikke-epileptiske (myo)klone reaktioner kan forekomme. Forsigtighed er påkrævet ved behandling af patienter med myasthenia gravis.

Interaktion

Generelt bør det undgås at kombinere fentanyl med barbitursyrederivater, buprenorfin, nalbuphin og pentazocin (se pkt. 4.5).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Samtidig brug af barbitursyrederivater bør undgås, da fentanyls respirationsundertrykkende virkning derved kan øges.

Fentanyl bør ikke gives samtidig med buprenorfin, nalbuphin eller pentazocin. Disse lægemidler har høj affinitet til opioidreceptorer med relativt lav naturlig aktivitet, hvorfor de delvist modvirker fentanyls analgetiske virkning og kan udløse abstinenssymptomer hos opioidafhængige patienter (se også pkt. 4.4).

Samtidig brug af andre CNS-deprimerende farmaka kan øge depressionen af centralnervesystemet og føre til hypoventilation, hypotoni samt kraftig sedation eller koma. Det drejer sig bl.a. om følgende CNS-deprimerende farmaka:

- opioider
- anxiolytika og sedativa
- hypnotika
- generelle anæstetika
- phenothiaziner
- muskelrelaksantia
- sederende antihistaminer
- alkoholiske drikke

Patienten skal derfor holdes under nøje observation, hvis et af de ovennævnte lægemidler og aktive stoffer anvendes samtidig med fentanyl.

Det er rapporteret, at MAO-hæmmere kan øge virkningen af opioidanalgetika hos patienter med hjertesvigt. Fentanyl må derfor ikke anvendes inden for 14 dage efter seponering af behandling med MAO-hæmmere.

Fentanyl er et aktivt stof med høj clearance, som metaboliseres hurtigt og i omfattende grad, hovedsageligt via CYP3A4.

Peroral administration af itraconazol, som er en stærkt virkende CYP3A4-hæmmer, i døgndoser på 200 mg i fire dage havde ingen signifikant virkning på fentanyls farmakokinetik efter intravenøs brug. Hos enkelte forsøgspersoner sås dog forhøjet plasmakoncentration. Efter peroral administration af ritonavir, som er en af de stærkest virkende CYP3A4-hæmmere, nedsattes clearance af intravenøst fentanyl med to tredjedele, og halveringstiden fordobledes. Samtidig brug af stærkt virkende CYP3A4-hæmmere (fx ritonavir) og transdermalt administreret fentanyl kan give øget plasmakoncentration af fentanyl. Derved øges eller forlænges såvel den terapeutiske virkning som bivirkningerne, hvilket kan medføre svær respirationsdepression. I så fald anbefales ekstra pleje og observation af patienten. Kombinationsbehandling med ritonavir eller en anden stærkt virkende CYP3A4-hæmmer og transdermalt fentanyl frarådes, med mindre patienten observeres nøje.

4.6 Graviditet og amning

Fentanyls sikkerhed under graviditet er ikke fastlagt. Reproduktionstoksicitet er set i dyreforsøg (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker kendes ikke. Fentanyl bør kun anvendes på tvingende indikation under graviditet.

Langtidsbehandling under graviditet kan medføre abstinenssymptomer hos spædbarnet.

Fentanyl bør ikke anvendes under veer og fødsel (inklusive kejsersnit), da stoffet passerer placenta og kan medføre respirationsdepression hos nyfødte.

Fentanyl udskilles i modermælk og kan medføre sedation og respirationsdepression hos brystbarnet. Derfor bør amningen indstilles i mindst 72 timer efter fjernelse af *Fentanyl-ratiopharm*.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Fentanyl-ratiopharm påvirker i væsentlig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Dette gælder især i begyndelsen af behandlingen, ved hver dosisændring samt i forbindelse med alkohol eller sedativa. Patienter, der er stabiliseret med en specifik dosering, vil ikke nødvendigvis opleve sådanne begrænsninger. Patienter bør derfor spørge deres læge, om de må køre eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Eventuelle bivirkninger angives opdelt efter hyppighed:

Meget almindelige (>1/10), almindelige (≥1/100 til <1/10), ikke almindelige (≥1/1.000 til <1/100), sjældne (≥1/10.000 til <1/1.000) og meget sjældne (<1/10.000).

Den alvorligste bivirkning ved fentanyl er respirationsdepression.

Hjerte

Ikke almindelige: Takykardi, bradykardi.

Sjældne: Arytmi.

Nervesystemet

Meget almindelige: Hovedpine, svimmelhed.

Ikke almindelige: Tremor, paræstesi, taleforstyrrelser.

Meget sjældne: Ataksi, epileptiske anfald (inklusive kloniske og tonisk-kloniske krampeanfald).

Øjne

Meget sjældne: Amblyopi.

Luftveje, thorax og mediastinum

Ikke almindelige: Dyspnø, hypoventilation.

Meget sjældne: Respirationsdepression, apnø.

Mave-tarmkanalen

Meget almindelige:	Kvalme, opkastning, obstipation.
Almindelige:	Xerostomi, dyspepsi.
Ikke almindelige:	Diaré.
Sjældne:	Hikke.
Meget sjældne:	Smertefuld flatulens, ileus.

Nyrer og urinveje

Ikke almindelige:	Urinretention.
Meget sjældne:	Smerter i urinblæren, oliguri.

Hud og subkutane væv

Meget almindelige:	Svedudbrud, pruritus.
Almindelige:	Hudreaktioner ved applikationsstedet.
Ikke almindelige:	Eksantem, erytem.
Udslæt, erytem og pruritus går sædvanligvis væk i løbet af et døgn tid efter, at plasteret fjernes.	

Vaskulære sygdomme

Ikke almindelige:	Hypertension, hypotension.
Sjældne:	Vasodilatation.

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Sjældne:	Ødemer, kuldefornemmelse.
----------	---------------------------

Immunsystemet

Meget sjældne:	Anafylaksi.
----------------	-------------

Psykiske forstyrrelser

Meget almindelige:	Somnolens.
Almindelige:	Sedation, nervøsitet, manglende appetit.
Ikke almindelige:	Eufori, amnesi, insomni, hallucinationer, agitation.
Meget sjældne:	Vrangforestillinger, ekscitation, asteni, depression, angst, konfusion, seksuel dysfunktion, abstinenssymptomer.

Andre bivirkninger:

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data): Under langtidsanvendelse af fentanyl kan der udvikles tolerance og fysisk og psykologisk afhængighed. Symptomer på opioidabstinens (fx kvalme, opkastning, diaré, angst og kuldegysninger) kan forekomme hos patienter efter skift fra de hidtil anvendte opioidanalgetika til *Fentanyl-ratiopharm* eller efter brat seponering af lægemidlet.

4.9 Overdosering

Symptomer

Symptomerne på overdosering af fentanyl er forstærkede farmakologiske virkninger som fx apati, koma, respirationsdepression med Cheyne-Stokes respiration og/eller cyanose. Øvrige symptomer omfatter hypotermi, nedsat muskeltonus, bradykardi, hypotoni. Symptomerne på toksicitet er dyb sedation, ataksi, miosis, kramper samt respirationsdepression, som er det væsentligste symptom.

Behandling

Til behandling af respirationsdepression skal der omgående træffes forholdsregler, der omfatter fjernelse af plasteret og fysisk eller verbal stimulering af patienten. Disse handlinger kan efterfølges af administration af en specifik opioidantagonist såsom naloxon.

Til voksne anbefales en startdosis på 0,4-2 mg naloxonhydrochlorid i.v. Efter behov kan der gives en tilsvarende dosis hvert 2.-3. minut, eller der kan gives en kontinuerlig infusion af 2 mg i 500 ml isotonisk natriumchlorid injektionsvæske 9 mg/ml (0,9 %) eller isotonisk glucose 5 mg/ml (5 %). Infusionshastigheden justeres i forhold til tidligere bolusinjektioner og den enkelte patients respons. Hvis intravenøs administration ikke er muligt, kan naloxonhydrochlorid også gives intramuskulært eller subkutan. Virkningen vil være længere om at indtræffe efter en intramuskulær eller subkutan injektion end efter intravenøs administration. Intramuskulær administration giver en længere virkning end intravenøs administration. Respirationsdepression, der skyldes en overdosis, kan vare længere end virkningen af opioidantagonisten. Reversering af fentanyls virkning kan medføre akutte smerter og frigivelse af katekolaminer. Det er vigtigt, at intensivafdelingsbehandlingen finder sted, hvis patientens kliniske tilstand kræver det. I tilfælde af alvorlig eller vedvarende hypotension kan der være tale om hypovolæmi, og tilstanden skal behandles med passende parenteral væsketerapi.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: opioider; phenylpiperidin-derivater. ATC-kode: N02AB03

Fentanyl er et opioidanalgetikum, der overvejende påvirker μ -receptoren. Fentanyls primære terapeutiske virkning er analgesi og sedation. Den serumkoncentration af fentanyl, der giver en minimal analgetisk virkning hos ikke-opioidbehandlede patienter, svinger mellem 0,3-1,5 ng/ml. En øget bivirkningsincidens kan observeres, hvis niveauet i serum overstiger 2 ng/ml. Såvel den laveste virksomme fentanylkoncentration som koncentrationen, ved hvilken der opstår bivirkninger, øges i takt med stigende udvikling af tolerance. Tendensen til udvikling af tolerance kan variere betydeligt hos forskellige personer.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Efter administration af *Fentanyl-ratiopharm* absorberes fentanyl kontinuerligt gennem huden over 72 timer. På grund af polymermatrixen og stoffets diffusion gennem hudlagene frigives fentanyl med relativt konstant hastighed.

Absorption

Efter første applikation af *Fentanyl-ratiopharm* øges serumkoncentrationen gradvist, idet den generelt udjævnes efter 12-24 timer, hvorefter den holder sig temmelig konstant i resten af den 72 timers applikationsperiode. De opnåede serumkoncentrationer af fentanyl afhænger af fentanyl depotplasterets størrelse. I praksis nås steady-state serumkoncentration ved den anden applikation af et 72-timers plaster og opretholdes under de efterfølgende applikationer af plastre med samme størrelse.

Fordeling

Bindingen til plasmaproteiner er 84 %.

Biotransformation

Fentanyl metaboliseres hovedsageligt i leveren via CYP3A4. Hovedmetabolitten norfentanyl er inaktiv.

Elimination

Efter afbrydelse af behandlingen med fentanyl depotplastre aftager serumkoncentrationen af fentanyl gradvist med ca. 50 % i løbet af henholdsvis 13-22 timer hos voksne og 22-25 timer hos børn. Den langsomme reduktion i serumkoncentration i forhold til intravenøs infusion skyldes den fortsatte absorption af fentanyl fra huden.

Omkring 75 % af fentanyl udskilles i urinen hovedsageligt som metabolitter, mens under 10 % udskilles som uomdannet aktivt stof. Omkring 9 % af dosis genfindes i fæces hovedsageligt som metabolitter.

Særlige populationer

Ældre og svækkede patienter kan have nedsat clearance af fentanyl, hvilket forlænger den terminale halveringstid. Hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion kan der ske forandringer i clearance af fentanyl på grund af ændringer i plasmaproteiner og metabolisk clearance, der fører til forhøjet serumkoncentration.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

De prækliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser og genotoksicitet. Nedsat fertilitet og øget mortalitet hos rottefostre er forekommet i dyreforsøg. Medfødte misdannelser er imidlertid ikke påvist. Der er ikke udført langtidskarcinogenicitetsforsøg.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Klæbelag

Klæbelag af polyacrylat

Bagsidefolie

Polypropylenfolie

Blåt blæk

Beskyttelsesfolie

Polyethylenterephthalatfolie (silikonebehandlet)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

18 måneder

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares over 25 °C.

6.7 Emballagetype og pakningsstørrelser

Depotplastrene er pakket hver for sig i breve. Kompositfolien indeholder følgende lag udefra og ind: overtrukket Kraft-papir, lavdensitets polyethylenfilm, aluminiumsfolie, Surlyn (termoplastisk ethylen-metha-acrylsyre copolymer).

Pakninger à 3, 5, 10 eller 20 depotplastre.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Efter brug vil der stadig være store mængder fentanyl tilbage i plastrene. Derfor skal brugte depotplastre foldes med klæbesiden indad og destrueres eller eventuelt indleveres på apoteket. Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinier.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

{Navn og adresse}

{tlf}

{fax}

{email}

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

[Udfyldes nationalt]

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

<DD,MM,ÅR> <DD, måned, ÅR>

[Udfyldes nationalt]

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

MM/ÅR

[Udfyldes nationalt]

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Fentanyl-ratiopharm 100 µg/h TTS og andre berørte navne (se Vedlæg I)

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 depotplaster frigiver 100 mikrogram fentanyl i timen. 1 plaster på 30 cm² indeholder 16,5 mg fentanyl.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Depotplaster

Transparent og farveløst plaster med blåt tryk på bagsidefolien: "fentanyl 100 µg/h".

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Svære kroniske smerter, som kun kan lindres tilstrækkeligt med opioidanalgetika.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Doseringen individualiseres ud fra den enkelte patients tidligere opioidbehandling under hensyntagen til

- mulig udvikling af tolerans
- patientens aktuelle almentilstand og medicinske status
- sygdommens sværhedsgrad.

Doseringen af fentanyl tilpasses individuelt og bør vurderes løbende efter hver administration.

Patienter, der får opioidbehandling for første gang

Der foreligger plastre med en frigivelseshastighed på 12,5 mikrogram i timen, og de bør anvendes til indledning af behandlingen. Hos gamle eller svagelige bør opioidbehandling ikke indledes med *Fentanyl-ratiopharm*, da denne patientgruppe er kendt for at være meget modtagelig over for opioider. I så fald skal behandlingen fortrinsvis indledes med lave doser af et morfinpræparat med konventionel udløsning, og *Fentanyl-ratiopharm* gives først, når den optimale dosering er fastlagt.

Ved skift fra andre opioider

Den initiale dosis ved overgang fra perorale eller parenterale opioider til behandling med fentanyl beregnes som følger:

1. Mængden af analgetikaforbrug i de forudgående 24 timer bestemmes.
2. Denne sum konverteres til den tilsvarende perorale morphindosis ifølge tabel 1.
3. Den tilsvarende fentanyl dosis fastsættes som følger:
 - a) Ved hjælp af tabel 2 for patienter, som har behov for opioidrotation (med konvertering fra peroralt morfin til transdermalt fentanyl i forholdet 150:1)
 - b) Ved hjælp af tabel 3 for patienter på stabil og veltolereret opioidterapi (med konvertering fra peroralt morfin til transdermalt fentanyl i forholdet 100:1)

Tabel 1: Ækvianalgetiske doser ved konvertering

Alle de i tabellen opgivne doseringer har en analgetisk virkning svarende til 10 mg parenteralt morphin.

Aktivt stof	Ækvianalgetiske doser (mg)	
	Parenteralt (i.m.)	Peroralt
Morphin	10	30-40
Hydromorphon	1,5	7,5
Oxycodon	10-15	20-30
Methadon	10	20
Levorphanol	2	4
Oxymorphin	1	10 (rektalt)
Diamorphin	5	60
Pethidin	75	-
Codein	-	200
Buprenorphin	0,4	0,8 (sublingualt)
Ketobemidon	10	20-30

Tabel 2: Anbefalet initialdosis af transdermalt fentanyl ud fra daglig peroral morphindosis (for patienter med behov for opioidrotation)

Peroral morphindosis (mg/døgn)	Transdermal frigivelse af fentanyl (mikrogram/time)
< 44	12,5
0-134	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

Tabel 3: Anbefalet initial dosis af transdermalt fentanyl baseret på daglig peroral morphindosis (for patienter på stabil og veltolereret opioidterapi)

Peroral morphindosis (mg/døgn)	Transdermal frigivelse af fentanyl (mikrogram/time)
< 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

Ved at kombinere flere depotplastre kan der opnås en frigivelseshastighed for fentanyl på over 100 mikrogram i timen.

Den indledende evaluering af den maksimale analgetiske virkning af *Fentanyl-ratiopharm* må ikke finde sted, før plasteret har været i brug i 24 timer. Det skyldes den gradvise stigning i fentanyls serumkoncentration i løbet af de første 24 timer efter applikation af plasteret.

I de første 12 timer efter skift til *Fentanyl-ratiopharm* vil patienten fortsat få det hidtil anvendte analgetikum i den hidtidige dosis. I de næste 12 timer administreres dette analgetikum efter behov.

Dosistitrering og vedligeholdelsesbehandling

Plasteret bør skiftes hver 72. time. Dosis bør titreres individuelt, indtil der opnås analgetisk effekt. Det kan være nødvendigt at skifte depotplasteret efter 48 timer hos patienter, som oplever et markant fald 48-72 timer efter applikation.

Der foreligger plastre med en frigivelseshastighed på 12,5 mikrogram i timen, som er egnet til dosistitrering i det lave dosisområde. I tilfælde af utilstrækkelig analgesi efter den initiale applikationsperiode kan dosis øges efter 3 dage, indtil den ønskede virkning opnås for den enkelte patient. Yderligere dosisjustering bør normalt foretages med dosisintervaller på 25 mikrogram i timen, idet der dog bør tages højde for patientens behov for yderligere analgesi og smertestatus.

Lejlighedsvis kan patienten få behov for supplerende doser af et kortvirkende analgetikum mod gennembrudssmerter. Yderligere eller alternative metoder til analgesi eller alternativ administration af opioider bør overvejes, når doseringen af *Fentanyl-ratiopharm* overstiger 300 mikrogram/time.

Der foreligger rapporter om abstinenssymptomer ved skift fra langtidsbehandling med morfin til transdermalt fentanyl til trods for tilstrækkelig analgetisk effekt. Til behandling af abstinenssymptomer anbefales kortvirkende morfin i lave doser.

Ændring eller afslutning af behandlingen

Hvis det er nødvendigt at seponere plasteret, bør det gradvist erstattes af andre opioider, idet der indledes med en lav dosis, som langsomt øges. Dette er nødvendigt, fordi fentanylniveauet aftager gradvist, når plasteret fjernes, og det tager mindst 17 timer at få halveret fentanyls serumkoncentration. Opioidanalgetika bør generelt seponeres gradvist for at forebygge abstinenssymptomer (kvalme, opkastning, diarré, angst og muskeltremor). Tabel 2 og 3 må ikke anvendes ved skift fra fentanyl depotplastre til morfinbehandling.

Indgivelsesmåde

Umiddelbart efter det er taget ud af pakningen og beskyttelsesfolien er fjernet, anbringes depotplasteret på et hårløst område af huden på overkroppen (bryst, ryg eller overarm). Håret fjernes med saks og må ikke barberes af.

Før plasteret anbringes, vaskes huden omhyggeligt med rent vand (uden rensmiddel) og tørres godt. Dernæst anbringes depotplasteret, som trykkes fast med et let tryk med håndfladen i ca.30 sekunder. Hudområdet, hvor plasteret anbringes, skal være uden småsår (fx på grund af strålebehandling eller barbering) og hudirritation.

Da ydersiden af depotplasteret er beskyttet af vandtæt folie, kan patienten have det på i brusebad. Lejlighedsvis kan der være behov for yderligere fastklæbning af plasteret.

I tilfælde af stigende dosisøkonomier kan det aktive overfladeområde nå til et punkt, hvor yderligere stigning ikke kan finde sted.

Behandlingens varighed

Plasteret bør skiftes efter 72 timer. Hvis der i enkelte tilfælde er behov for at skifte det tidligere, bør det ikke gøres, før der er gået mindst 48 timer, da den gennemsnitlige koncentration af fentanyl ellers kan stige. Til hver applikation vælges et nyt hudområde. Der bør gå 7 dage, før et nyt plaster anbringes på det samme hudområde. Den analgetiske virkning holder sig i nogen tid, efter at depotplasteret fjernes.

Hvis der er spor af plasteret på huden, efter at det er taget af, kan de fjernes med rigeligt vand og sæbe. Huden må ikke renses med alkohol eller andre opløsningsmidler, da de kan trænge ind i huden på grund af plasterets virkning.

Børn:

Erfaring med behandling af børn under 12 år er begrænset. *Fentanyl-ratiopharm depotplaster* må ikke anvendes til denne population.

Anvendelse til ældre

Ældre bør observeres nøje, og doseringen reduceres efter behov (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsat lever- og nyrefunktion

Patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion bør observeres nøje, og dosis reduceres efter behov (se pkt. 4.4).

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.
- Akutte eller postoperative smerter, da dosistitrering ikke kan udføres under kortvarig brug.
- Alvorlig svækkelse af centralnervesystemet.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Præparatet bør udelukkende anvendes som led i en integreret smertebehandling i tilfælde, hvor der foreligger en fuldstændig vurdering af patienten såvel medicinsk som socialt og psykologisk.

Behandling med *Fentanyl-ratiopharm* må kun indledes af en erfaren læge, der har kendskab til farmakokinetikken bag fentanyl depotplastre og risikoen for svær hypoventilation.

I tilfælde af alvorlige bivirkninger skal patienten monitoreres i 24 timer efter fjernelse af depotplasteret på grund af fentanyls halveringstid (se pkt. 5.2).

Ved kroniske smerter, der ikke skyldes cancer, vil det muligvis være bedre at indlede behandlingen med stærke opioider med konventionel udløsning (fx morphin) og at ordinere fentanyl depotplaster efter bestemmelse af effekt og optimal dosering af det stærke opioid.

Depotplasteret må ikke klippes over, da der ikke er kendskab til kvalitet, virkning og sikkerhed af plastre, der deles i flere stykker.

Hvis der er behov for højere doser end 500 mg morfinækvivalent, anbefales det at revurdere opioid-behandlingen.

De mest almindelige bivirkninger efter administration af normale doser er sløvhed, konfusion, kvalme, opkastning og obstipation. De første er forbigående og bør undersøges nærmere, hvis symptomerne varer ved. Derimod holder obstipation ikke op, hvis behandlingen fortsættes. Alle disse bivirkninger må forventes, og der bør derfor tages højde for dem, specielt obstipation, ved at optimere behandlingen. Ofte vil der være behov for afhjælpende behandling (se pkt. 4.8).

Fentanyl bør ikke anvendes samtidig med buprenorphin, nalbuphin eller pentazocin (se også pkt. 4.5).

Gennembrudssmerter

I undersøgelser har det vist sig, at næsten alle patienter til trods for behandling med et fentanylplaster fik behov for supplerende behandling med stærkt virkende lægemidler med konventionel udløsning til at standse gennembrudssmerter.

Respirationsdepression

Som med alle potente opioider kan nogle patienter få respirationsdepression af *Fentanyl-ratiopharm*, og patienterne skal være under observation for denne virkning. Respirationsdepressionen kan vare ved efter fjernelse af plasteret. Incidensen af respirationsdepression stiger med stigende doser fentanyl. Stoffer, der påvirker centralnervesystemet, kan forværre respirationsdepression (se pkt. 4.5). Hos patienter med eksisterende respirationsdepression bør fentanyl kun anvendes med forsigtighed og i en lavere dosis.

Kronisk lungesygdom

Hos patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom eller andre sygdomme i lungerne kan fentanyl give mere alvorlige bivirkninger, og denne patientgruppen kan få nedsat respiratorisk drive og øget modstand i luftvejene.

Afhængighed

Tolerance og fysisk og psykologisk afhængighed kan opstå efter gentagen administration af opioider, men forekommer sjældent under behandling af cancersmerter.

Øget intrakranielt tryk

Fentanyl-ratiopharm bør anvendes med forsigtighed til patienter, som kan være særligt følsomme over for de intrakranielle virkninger af CO₂-retention – fx patienter med dokumenteret øget intrakranielt tryk, nedsat bevidsthedsniveau eller koma.

Kardielle lidelser

Opioider kan medføre hypotension, især hos patienter med hypovolæmi, og der bør udvises forsigtighed ved behandling af patienter med hypotension og/eller hypovolæmi. Fentanyl kan give bradykardi, og *Fentanyl-ratiopharm* bør administreres med forsigtighed til patienter med bradyarytmi.

Nedsat leverfunktion

Fentanyl metaboliseres til inaktive metabolitter i leveren, og patienter med leversygdom kan derfor have forsinket elimination. Patienter med nedsat leverfunktion bør holdes under nøje observation, og om nødvendigt reduceres dosis.

Nedsat nyrefunktion

Under 10 % af fentanyl udskilles uomdannet via nyrerne, og til forskel fra morfin udskilles ingen kendte aktive metabolitter via nyrerne. Data vedrørende intravenøst fentanyl hos patienter med nyresvigt tyder på, at fentanyls fordelingsvolumen ændres af dialyse, hvilket kan påvirke serumkoncentrationen. Patienter med nedsat nyrefunktion, der får transdermalt fentanyl, skal observeres nøje for tegn på fentanyltoksicitet, og om nødvendigt reduceres dosis.

Feber/ekstern varmekpåvirkning

I tilfælde af feber bør patienten monitoreres for opioide bivirkninger, da væsentlige stigninger i legemstemperaturen indebærer en risiko for øget absorptions hastighed af fentanyl. Plasterets applikationssted må ikke udsættes for varme fra eksterne varmekilder, fx sauna.

Ældre

Data fra intravenøse forsøg med fentanyl tyder på, at ældre patienter kan have nedsat clearance og forlænget halveringstid, og at de desuden kan være mere følsomme over for det aktive stof end yngre patienter. Ifølge undersøgelser af depotplastre med fentanyl hos ældre er fentanyls farmakokinetik dog ikke signifikant anderledes hos denne patientgruppe end hos yngre patienter, om end der er en tendens til højere serumkoncentrationer. Ældre eller kakektiske patienter bør holdes under nøje observation, og om nødvendigt reduceres dosis.

Pædiatriske patienter

Erfaring med behandling af børn under 12 år er begrænset, og *Fentanyl-ratiopharm* bør kun anvendes til denne patientgruppe efter en nøje afvejning af fordele og risici.

Amning

Fentanyl udskilles i modermælk, og amning bør derfor indstilles under behandling med *Fentanyl-ratiopharm* (se også pkt. 4.6).

Patienter med myasthenia gravis

Ikke-epileptiske (myo)klone reaktioner kan forekomme. Forsigtighed er påkrævet ved behandling af patienter med myasthenia gravis.

Interaktion

Generelt bør det undgås at kombinere fentanyl med barbitursyrederivater, buprenorphin, nalbuphin og pentazocin (se pkt. 4.5).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Samtidig brug af barbitursyrederivater bør undgås, da fentanyls respirationsundertrykkende virkning derved kan øges.

Fentanyl bør ikke gives samtidig med buprenorphin, nalbuphin eller pentazocin. Disse lægemidler har høj affinitet til opioidreceptorer med relativt lav naturlig aktivitet, hvorfor de delvist modvirker fentanyls analgetiske virkning og kan udløse abstinenssymptomer hos opioidafhængige patienter (se også pkt. 4.4).

Samtidig brug af andre CNS-deprimerende farmaka kan øge depressionen af centralnervesystemet og føre til hypoventilation, hypotoni samt kraftig sedation eller koma. Det drejer sig bl.a. om følgende CNS-deprimerende farmaka:

- opioider
- anxiolytika og sedativa
- hypnotika
- generelle anæstetika
- phenothiaziner
- muskelrelaksantia
- sederende antihistaminer
- alkoholiske drikke

Patienten skal derfor holdes under nøje observation, hvis et af de ovennævnte lægemidler og aktive stoffer anvendes samtidig med fentanyl.

Det er rapporteret, at MAO-hæmmere kan øge virkningen af opioidanalgetika hos patienter med hjertesvigt. Fentanyl må derfor ikke anvendes inden for 14 dage efter seponering af behandling med MAO-hæmmere.

Fentanyl er et aktivt stof med høj clearance, som metaboliseres hurtigt og i omfattende grad, hovedsageligt via CYP3A4.

Peroral administration af itraconazol, som er en stærkt virkende CYP3A4-hæmmer, i døgndoser på 200 mg i fire dage havde ingen signifikant virkning på fentanyls farmakokinetik efter intravenøs brug. Hos enkelte forsøgspersoner sås dog forhøjet plasmakoncentration. Efter peroral administration af ritonavir, som er en af de stærkest virkende CYP3A4-hæmmere, nedsattes clearance af intravenøst fentanyl med to tredjedele, og halveringstiden fordobledes. Samtidig brug af stærkt virkende CYP3A4-hæmmere (fx ritonavir) og transdermalt administreret fentanyl kan give øget plasmakoncentration af fentanyl. Derved øges eller forlænges såvel den terapeutiske virkning som bivirkningerne, hvilket kan medføre svær respirationsdepression. I så fald anbefales ekstra pleje og observation af patienten. Kombinationsbehandling med ritonavir eller en anden stærkt virkende CYP3A4-hæmmer og transdermalt fentanyl frarådes, med mindre patienten observeres nøje.

4.6 Graviditet og amning

Fentanyls sikkerhed under graviditet er ikke fastlagt. Reproduktionstoksicitet er set i dyreforsøg (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker kendes ikke. Fentanyl bør kun anvendes på tvingende indikation under graviditet.

Langtidsbehandling under graviditet kan medføre abstinenssymptomer hos spædbarnet.

Fentanyl bør ikke anvendes under veer og fødsel (inklusive kejsersnit), da stoffet passerer placenta og kan medføre respirationsdepression hos nyfødte.

Fentanyl udskilles i modermælk og kan medføre sedation og respirationsdepression hos brystbarnet. Derfor bør amningen indstilles i mindst 72 timer efter fjernelse af *Fentanyl-ratiopharm*.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Fentanyl-ratiopharm påvirker i væsentlig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Dette gælder især i begyndelsen af behandlingen, ved hver dosisændring samt i forbindelse med alkohol eller sedativa. Patienter, der er stabiliseret med en specifik dosering, vil ikke nødvendigvis opleve sådanne begrænsninger. Patienter bør derfor spørge deres læge, om de må køre eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Eventuelle bivirkninger angives opdelt efter hyppighed:

Meget almindelige (>1/10), almindelige ($\geq 1/100$ til <1/10), ikke almindelige ($\geq 1/1.000$ til <1/100), sjældne ($\geq 1/10.000$ til <1/1.000) og meget sjældne (<1/10.000).

Den alvorligste bivirkning ved fentanyl er respirationsdepression.

Hjerte

Ikke almindelige: Takykardi, bradykardi.

Sjældne: Arytmi.

Nervesystemet

Meget almindelige: Hovedpine, svimmelhed.

Ikke almindelige: Tremor, paræstesi, taleforstyrrelser.

Meget sjældne: Ataksi, epileptiske anfald (inklusive kloniske og tonisk-kloniske krampeanfald).

Øjne

Meget sjældne: Amblyopi.

Luftveje, thorax og mediastinum

Ikke almindelige: Dyspnø, hypoventilation.

Meget sjældne: Respirationsdepression, apnø.

Mave-tarmkanalen

Meget almindelige:	Kvalme, opkastning, obstipation.
Almindelige:	Xerostomi, dyspepsi.
Ikke almindelige:	Diaré.
Sjældne:	Hikke.
Meget sjældne:	Smertefuld flatulens, ileus.

Nyrer og urinveje

Ikke almindelige:	Urinretention.
Meget sjældne:	Smerter i urinblæren, oliguri.

Hud og subkutane væv

Meget almindelige:	Svedudbrud, pruritus.
Almindelige:	Hudreaktioner ved applikationsstedet.
Ikke almindelige:	Eksantem, erytem.
Udslæt, erytem og pruritus går sædvanligvis væk i løbet af et døgn tid efter, at plasteret fjernes.	

Vaskulære sygdomme

Ikke almindelige:	Hypertension, hypotension.
Sjældne:	Vasodilatation.

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Sjældne:	Ødemer, kuldefornemmelse.
----------	---------------------------

Immunsystemet

Meget sjældne:	Anafylaksi.
----------------	-------------

Psykiske forstyrrelser

Meget almindelige:	Somnolens.
Almindelige:	Sedation, nervøsitet, manglende appetit.
Ikke almindelige:	Eufori, amnesi, insomni, hallucinationer, agitation.
Meget sjældne:	Vrangforestillinger, ekscitation, asteni, depression, angst, konfusion, seksuel dysfunktion, abstinenssymptomer.

Andre bivirkninger:

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data): Under langtidsanvendelse af fentanyl kan der udvikles tolerance og fysisk og psykologisk afhængighed. Symptomer på opioidabstinens (fx kvalme, opkastning, diaré, angst og kuldegysninger) kan forekomme hos patienter efter skift fra de hidtil anvendte opioidanalgetika til *Fentanyl-ratiopharm* eller efter brat seponering af lægemidlet.

4.9 Overdosering

Symptomer

Symptomerne på overdosering af fentanyl er forstærkede farmakologiske virkninger som fx apati, koma, respirationsdepression med Cheyne-Stokes respiration og/eller cyanose. Øvrige symptomer omfatter hypotermi, nedsat muskeltonus, bradykardi, hypotoni. Symptomerne på toksicitet er dyb sedation, ataksi, miosis, kramper samt respirationsdepression, som er det væsentligste symptom.

Behandling

Til behandling af respirationsdepression skal der omgående træffes forholdsregler, der omfatter fjernelse af plasteret og fysisk eller verbal stimulering af patienten. Disse handlinger kan efterfølges af administration af en specifik opioidantagonist såsom naloxon.

Til voksne anbefales en startdosis på 0,4-2 mg naloxonhydrochlorid i.v. Efter behov kan der gives en tilsvarende dosis hvert 2.-3. minut, eller der kan gives en kontinuerlig infusion af 2 mg i 500 ml isotonisk natriumchlorid injektionsvæske 9 mg/ml (0,9 %) eller isotonisk glucose 5 mg/ml (5 %). Infusionshastigheden justeres i forhold til tidligere bolusinjektioner og den enkelte patients respons. Hvis intravenøs administration ikke er muligt, kan naloxonhydrochlorid også gives intramuskulært eller subkutan. Virkningen vil være længere om at indtræffe efter en intramuskulær eller subkutan injektion end efter intravenøs administration. Intramuskulær administration giver en længere virkning end intravenøs administration. Respirationsdepression, der skyldes en overdosis, kan vare længere end virkningen af opioidantagonisten. Reversering af fentanyls virkning kan medføre akutte smerter og frigivelse af katekolaminer. Det er vigtigt, at intensivafdelingsbehandlingen finder sted, hvis patientens kliniske tilstand kræver det. I tilfælde af alvorlig eller vedvarende hypotension kan der være tale om hypovolæmi, og tilstanden skal behandles med passende parenteral væsketerapi.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: opioider; phenylpiperidin-derivater. ATC-kode: N02AB03

Fentanyl er et opioidanalgetikum, der overvejende påvirker μ -receptoren. Fentanyls primære terapeutiske virkning er analgesi og sedation. Den serumkoncentration af fentanyl, der giver en minimal analgetisk virkning hos ikke-opioidbehandlede patienter, svinger mellem 0,3-1,5 ng/ml. En øget bivirkningsincidens kan observeres, hvis niveauet i serum overstiger 2 ng/ml. Såvel den laveste virksomme fentanylkoncentration som koncentrationen, ved hvilken der opstår bivirkninger, øges i takt med stigende udvikling af tolerance. Tendensen til udvikling af tolerance kan variere betydeligt hos forskellige personer.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Efter administration af *Fentanyl-ratiopharm* absorberes fentanyl kontinuerligt gennem huden over 72 timer. På grund af polymermatrixen og stoffets diffusion gennem hudlagene frigives fentanyl med relativt konstant hastighed.

Absorption

Efter første applikation af *Fentanyl-ratiopharm* øges serumkoncentrationen gradvist, idet den generelt udjævnes efter 12-24 timer, hvorefter den holder sig temmelig konstant i resten af den 72 timers applikationsperiode. De opnåede serumkoncentrationer af fentanyl afhænger af fentanyl depotplasterets størrelse. I praksis nås steady-state serumkoncentration ved den anden applikation af et 72-timers plaster og opretholdes under de efterfølgende applikationer af plastre med samme størrelse.

Fordeling

Bindingen til plasmaproteiner er 84 %.

Biotransformation

Fentanyl metaboliseres hovedsageligt i leveren via CYP3A4. Hovedmetabolitten norfentanyl er inaktiv.

Elimination

Efter afbrydelse af behandlingen med fentanyl depotplastre aftager serumkoncentrationen af fentanyl gradvist med ca. 50 % i løbet af henholdsvis 13-22 timer hos voksne og 22-25 timer hos børn. Den langsomme reduktion i serumkoncentration i forhold til intravenøs infusion skyldes den fortsatte absorption af fentanyl fra huden.

Omkring 75 % af fentanyl udskilles i urinen hovedsageligt som metabolitter, mens under 10 % udskilles som uomdannet aktivt stof. Omkring 9 % af dosis genfindes i fæces hovedsageligt som metabolitter.

Særlige populationer

Ældre og svækkede patienter kan have nedsat clearance af fentanyl, hvilket forlænger den terminale halveringstid. Hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion kan der ske forandringer i clearance af fentanyl på grund af ændringer i plasmaproteiner og metabolisk clearance, der fører til forhøjet serumkoncentration.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

De prækliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser og genotoksicitet. Nedsat fertilitet og øget mortalitet hos rottefostre er forekommet i dyreforsøg. Medfødte misdannelser er imidlertid ikke påvist. Der er ikke udført langtidskarcinogenicitetsforsøg.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Klæbelag

Klæbelag af polyacrylat

Bagsidefolie

Polypropylenfolie

Blåt blæk

Beskyttelsesfolie

Polyethylenterephthalatfolie (silikonebehandlet)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

18 måneder

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares over 25 °C.

6.8 Emballagetype og pakningsstørrelser

Depotplastrene er pakket hver for sig i breve. Kompositfolien indeholder følgende lag udefra og ind: overtrukket Kraft-papir, lavdensitets polyethylenfilm, aluminiumsfolie, Surlyn (termoplastisk ethylen-metha-acrylsyre copolymer).

Pakninger à 3, 5, 10 eller 20 depotplastre.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Efter brug vil der stadig være store mængder fentanyl tilbage i plastrene. Derfor skal brugte depotplastre foldes med klæbesiden indad og destrueres eller eventuelt indleveres på apoteket. Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinier.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

{Navn og adresse}

{tlf}

{fax}

{email}

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

[Udfyldes nationalt]

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

<DD,MM,ÅR> <DD, måned, ÅR>

[Udfyldes nationalt]

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

MM/ÅR

[Udfyldes nationalt]

ETIKETTERING

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN*Fentanyl-ratiopharm 25 µg/h TTS* og andre berørte navne (se Vedlæg I)

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

fentanyl

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER1 depotplaster frigiver 25 mikrogram fentanyl i timen. 1 plaster på 7,5 cm² indeholder 4,125 mg fentanyl.**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpemidler:

Klæbelag af polyacrylat

Polypropylenfolie

Blåt blæk

Polyethylenterephthalatfolie (silikonebehandlet)

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

3 depotplastre

5 depotplastre

10 depotplastre

20 depotplastre

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Transdermal anvendelse

Skriv dato og tidspunkt her, når De sætter et plaster på.

[3 depotplastre:]

Dato	Tid

[5 depotplastre:]

Dato	Tid

[10 depotplastre:]

Dato	Tid

[20 depotplastre:]

Dato	Tid	Dato	Tid

Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares over 25 °C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

Det brugte plaster foldes sammen og smides ud eller afleveres på apoteket.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

{Navn og adresse}

{tlf}

{fax}

{email}

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

[Udfyldes nationalt]

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

[Udfyldes nationalt]

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

[Udfyldes nationalt]

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

BREV

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Fentanyl-ratiopharm 25 µg/h TTS og andre berørte navne (se Vedlæg I)

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

fentanyl

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 depotplaster frigiver 25 mikrogram fentanyl i timen. 1 plaster på 7,5 cm² indeholder 4,125 mg fentanyl.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer:

Klæbelag af polyacrylat

Polypropylenfolie

Blåt blæk

Polyethylenterephthalatfolie (silikonebehandlet)

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 depotplaster

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Transdermal anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares over 25 °C.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

Det brugte plaster foldes sammen og smides ud eller afleveres på apoteket.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

{Navn og adresse}

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

[Udfyldes nationalt]

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

[Udfyldes nationalt]

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN***Fentanyl-ratiopharm 50 µg/h TTS og andre berørte navne (se Vedlæg I)*

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

fentanyl

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER1 depotplaster frigiver 50 mikrogram fentanyl i timen. 1 plaster på 15 cm² indeholder 8,25 mg fentanyl.**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpemidler:

Klæbelag af polyacrylat

Polypropylenfolie

Blåt blæk

Polyethylenterephthalatfolie (silikonebehandlet)

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

3 depotplastre

5 depotplastre

10 depotplastre

20 depotplastre

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Transdermal anvendelse

Skriv dato og tidspunkt her, når De sætter et plaster på.

[3 depotplastre:]

Dato	Tid

[5 depotplastre:]

Dato	Tid

[10 depotplastre:]

Dato	Tid

[20 depotplastre:]

Dato	Tid	Dato	Tid

Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares over 25 °C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

Det brugte plaster foldes sammen og smides ud eller afleveres på apoteket.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

{Navn og adresse}

{tlf}

{fax}

{email}

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

[Udfyldes nationalt]

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

[Udfyldes nationalt]

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

[Udfyldes nationalt]

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

BREV

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Fentanyl-ratiopharm 50 µg/h TTS og andre berørte navne (se Vedlæg I)

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

fentanyl

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 depotplaster frigiver 50 mikrogram fentanyl i timen. 1 plaster på 15 cm² indeholder 8,25 mg fentanyl.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer:

Klæbelag af polyacrylat

Polypropylenfolie

Blåt blæk

Polyethylenterephthalatfolie (silikonebehandlet)

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 depotplaster

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Transdermal anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares over 25 °C.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

Det brugte plaster foldes sammen og smides ud eller afleveres på apoteket.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

{Navn og adresse}

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

[Udfyldes nationalt]

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

[Udfyldes nationalt]

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN***Fentanyl-ratiopharm 75 µg/h TTS og andre berørte navne (se Vedlæg I)*

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

fentanyl

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER1 depotplaster frigiver 75 mikrogram fentanyl i timen. 1 plaster på 22,5 cm² indeholder 12,375 mg fentanyl.**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpemidler:

Klæbelag af polyacrylat

Polypropylenfolie

Blåt blæk

Polyethylenterephthalatfolie (silikonebehandlet)

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

3 depotplastre

5 depotplastre

10 depotplastre

20 depotplastre

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Transdermal anvendelse

Skriv dato og tidspunkt her, når De sætter et plaster på.

[3 depotplastre:]

Dato	Tid

[5 depotplastre:]

Dato	Tid

[10 depotplastre:]

Dato	Tid

[20 depotplastre:]

Dato	Tid	Dato	Tid

Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares over 25 °C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

Det brugte plaster foldes sammen og smides ud eller afleveres på apoteket.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

{Navn og adresse}

{tlf}

{fax}

{email}

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

[Udfyldes nationalt]

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

[Udfyldes nationalt]

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

[Udfyldes nationalt]

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

BREV

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Fentanyl-ratiopharm 75 µg/h TTS og andre berørte navne (se Vedlæg I)

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

fentanyl

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 depotplaster frigiver 75 mikrogram fentanyl i timen. 1 plaster på 22,5 cm² indeholder 12,375 mg fentanyl.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer:

Klæbelag af polyacrylat

Polypropylenfolie

Blåt blæk

Polyethylenterephthalatfolie (silikonebehandlet)

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 depotplaster

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Transdermal anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares over 25 °C.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

Det brugte plaster foldes sammen og smides ud eller afleveres på apoteket.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

{Navn og adresse}

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

[Udfyldes nationalt]

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

[Udfyldes nationalt]

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN*Fentanyl-ratiopharm 100 µg/h TTS og andre berørte navne (se Vedlæg I)*

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

fentanyl

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 depotplaster frigiver 100 mikrogram fentanyl i timen. 1 plaster på 30 cm² indeholder 16,5 mg fentanyl.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer:

Klæbelag af polyacrylat

Polypropylenfolie

Blåt blæk

Polyethylenterephthalatfolie (silikonebehandlet)

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

3 depotplastre

5 depotplastre

10 depotplastre

20 depotplastre

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Transdermal anvendelse

Skriv dato og tidspunkt her, når De sætter et plaster på.

[3 depotplastre:]

Dato	Tid

[5 depotplastre:]

Dato	Tid

[10 depotplastre:]

Dato	Tid

[20 depotplastre:]

Dato	Tid	Dato	Tid

Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares over 25 °C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

Det brugte plaster foldes sammen og smides ud eller afleveres på apoteket.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

{Navn og adresse}

{tlf}

{fax}

{email}

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

[Udfyldes nationalt]

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

[Udfyldes nationalt]

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

[Udfyldes nationalt]

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

BREV

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Fentanyl-ratiopharm 100 µg/h TTS og andre berørte navne (se Vedlæg I)

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

fentanyl

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 depotplaster frigiver 100 mikrogram fentanyl i timen. 1 plaster på 30 cm² indeholder 16,5 mg fentanyl.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer:

Klæbelag af polyacrylat

Polypropylenfolie

Blåt blæk

Polyethylenterephthalatfolie (silikonebehandlet)

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 depotplaster

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Transdermal anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares over 25 °C.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

Det brugte plaster foldes sammen og smides ud eller afleveres på apoteket.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

{Navn og adresse}

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

[Udfyldes nationalt]

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

[Udfyldes nationalt]

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

INDLÆGSSEDDEL

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

Fentanyl-ratiopharm 25 µg/h TTS og andre berørte navne (se Vedlæg I)

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

fentanyl

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at bruge medicinen.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret *Fentanyl-ratiopharm* til Dem personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. *Fentanyl-ratiopharm*s virkning og hvad De skal bruge det til
2. Det skal De vide, før De begynder at bruge *Fentanyl-ratiopharm*
3. Sådan skal De bruge *Fentanyl-ratiopharm*
4. Bivirkninger
5. Sådan opbevarer De *Fentanyl-ratiopharm*
6. Yderligere oplysninger

1. FENTANYL-RATIOPHARMS VIRKNING OG HVAD DE SKAL BRUGE DET TIL

Fentanyl hører til en gruppe af stærke smertestillende midler, der hedder opioider. Det smertestillende middel fentanyl overføres langsomt fra plasteret gennem huden til kroppen.

Fentanyl-ratiopharm anvendes til behandling af svære og langvarige smerter, der kun kan lindres tilstrækkeligt med stærke smertestillende midler.

2. DET SKAL DE VIDE, FØR DE BEGYNDER AT BRUGE FENTANYL-RATIOPHARM

Brug ikke *Fentanyl-ratiopharm*

- hvis De er overfølsom (allergisk) over for fentanyl eller et af de øvrige indholdsstoffer.
- hvis De har smerter, som kun varer ved i kort tid, f.eks. efter en operation.
- hvis Deres centralnervesystem er alvorligt svækket, for eksempel på grund af en hjerneskade.

Vær ekstra forsigtig med at bruge *Fentanyl-ratiopharm*

ADVARSEL:

Fentanyl-ratiopharm er et lægemiddel, der kan være livsfarligt for børn.

Dette gælder også for brugte depotplastre.

Vær opmærksom på, at udformningen af lægemidlet kan være fristende for et barn.

Fentanyl-ratiopharm kan have livstruende bivirkninger hos personer, der ikke regelmæssigt får opioider på recept.

Før De begynder at bruge *Fentanyl-ratiopharm*, skal De fortælle det til Deres læge, hvis De har en af følgende sygdomme. De indebærer en større risiko for bivirkninger, og lægen vil måske give Dem en lavere dosis fentanyl.

- astma, åndedrætsbesvær eller anden lungesygdom
- lavt blodtryk

- nedsat leverfunktion
- nedsat nyrefunktion
- hvis De har haft hovedet beskadiget, hjernesvulst, symptomer på øget tryk i kraniet (f.eks. hovedpine, synsforstyrrelser), forandringer i bevidsthedsniveau (hvor vågen man er), bevidstløshed eller koma
- langsom uregelmæssig hjertebanken (bradyarytmi)
- myasthenia gravis (en sygdom, der medfører muskeltræthed og -svækkelse)

De bør fortælle det til Deres læge, hvis De får feber under behandlingen, da forhøjet kropstemperatur kan bevirke, at for meget medicin passerer gennem huden. Af samme grund skal De passe på, at plasteret på huden ikke udsættes for direkte varme fra elektriske tæpper, varmedunke, sauna, solarium eller varme bade. Udendørs ophold i solen er tilladt, men Deres påklædning skal holde plasteret tildækket på varme sommerdage.

Der kan opstå tilvæning og fysisk eller psykologisk afhængighed, hvis De bruger *Fentanyl-ratiopharm* i længere tid. Det ses dog sjældent under behandling af smerter, der skyldes kræft.

Hvis De er oppe i årene eller i meget dårlig fysisk form (kakektisk), vil lægen følge Dem nøje, da det kan være nødvendigt at give Dem en lavere dosis.

Plastrene må ikke klippes over, da kvalitet, virkning og sikkerhed af mindre stykker ikke kendes.

Børn

Fentanyl-ratiopharm bør ikke anvendes til børn under 12 år, da der kun er begrænset erfaring med behandling af børn. Der kan dog gøres en undtagelse, hvis lægen udtrykkeligt har ordineret *Fentanyl-ratiopharm*.

Brug af anden medicin

Fortæl det til lægen, hvis De får barbiturater (medicin mod søvnforstyrrelser), buprenorphin, nalbuphin eller pentazocin (andre stærke smertestillende midler). De bør ikke anvende disse midler sammen med *Fentanyl-ratiopharm*.

Hvis De samtidig tager medicin, der påvirker hjernens funktion, har De en større sandsynlighed for at få bivirkninger, især åndedrætsbesvær. Det gælder for eksempel for:

- medicin til behandling af angst (beroligende midler)
- medicin til behandling af depression (antidepressiva)
- medicin til behandling af psykiske forstyrrelser (antipsykotika)
- bedøvelsesmidler. Hvis De står for at skulle bedøves, bør De fortælle lægen eller tandlægen, at De får *Fentanyl-ratiopharm*
- medicin mod søvnforstyrrelser (hypnotika, sedativa)
- medicin til behandling af allergi eller transportsyge (antihistaminer/antiemetika)
- andre stærkt virkende smertestillende midler (opioider)
- alkohol

De må ikke tage de nedenfor nævnte lægemidler samtidig med, at De får *Fentanyl-ratiopharm*, med mindre De er under nøje lægetilsyn.

Disse midler kan øge virkninger og bivirkninger af *Fentanyl-ratiopharm*.

Det gælder for eksempel for:

- ritonavir (til behandling af AIDS)
- ketoconazol, itraconazol (til behandling af svamp)
- diltiazem (til behandling af hjertesygdom)
- cimetidin (til behandling af mave-tarmsygdom)
- makrolidantibiotika (til behandling af infektioner)

Fortæl det til lægen, hvis De får MAO-hæmmere (gruppe af midler mod depression, f.eks. moclobemid mod depression eller selegilin mod Parkinsons sygdom) eller har fået sådanne midler inden for de seneste 14 dage. De må ikke anvende disse lægemidler sammen med *Fentanyl-ratiopharm*, da det kan øge deres giftige virkning (toksicitet).

Fortæl det altid til lægen eller apoteket, hvis De bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Brug af *Fentanyl-ratiopharm* sammen med mad og drikke

Samtidig brug af *Fentanyl-ratiopharm* og alkoholiske drikke øger risikoen for svære bivirkninger og kan give åndedrætsbesvær, blodtryksfald, kraftig bedøvelse og koma.

Graviditet og amning

Spørg Deres læge eller apotek til råds, før De bruger nogen form for medicin.

Brug af *Fentanyl-ratiopharm* under fødslen (inklusive kejsersnit) frarådes, da fentanyl passerer moderkagen og kan medføre åndedrætsbesvær hos det nyfødte barn. Tal med Deres læge, hvis De bliver gravid under behandlingen med *Fentanyl ratiopharm depotplaster*. *Fentanyl ratiopharm depotplaster* må ikke anvendes under graviditet og amning, med mindre det er klart nødvendigt. Sikker brug hos gravide kvinder er ikke fastlagt. Fentanyl bliver udskilt i modermælk og kan give bivirkninger hos brystbarnet såsom sedation og svækket åndedræt. Modermælk bør kasseres, hvis den er produceret under behandlingen eller inden for 72 timer efter fjernelse af det sidste plaster.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Fentanyl ratiopharm depotplaster har en væsentlig indflydelse på evnen til at føre bil eller betjene maskiner. Dette gælder især i begyndelsen af behandlingen, ved hver dosisændring samt i forbindelse med alkohol eller sedativa. Hvis De har anvendt samme dosis *Fentanyl-ratiopharm* i længere tid, kan lægen give Dem grønt lys til at køre bil og betjene farlige maskiner. Undgå bilkørsel eller maskinbetjening, mens De tager *Fentanyl-ratiopharm*, indtil lægen har udtalt, at det er i orden.

3. SÅDAN SKAL DE BRUGE FENTANYL-RATIOPHARM

Tag altid *Fentanyl-ratiopharm* nøjagtigt efter lægens anvisning. Er De i tvivl så spørg lægen eller apoteket.

Det er op til lægen at vælge den styrke *Fentanyl-ratiopharm*, der passer bedst til Dem, Lægen baserer sit skøn på styrken af Deres smerter, Deres almentilstand og den type smertebehandling, som De hidtil har fået.

Det kan være nødvendigt at tilpasse plasterets styrke eller antallet af plastre til Deres reaktion.

Virningen indtræffer i løbet af et døgn efter, at det første plaster sættes på, og plasterets virkning aftager gradvist, efter at det er fjernet. Ændring eller stop i behandlingen bør kun ske i samråd med lægen.

Virningen af det første plaster indtræffer langsomt og kan vare op til et døgn. Derfor vil lægen måske give Dem ekstra smertemedicin, indtil Deres fentanyl depotplaster opnår sin fulde virkning. Derefter skulle *Fentanyl-ratiopharm* give løbende smertelindring, og De skulle kunne holde op med at tage ekstra smertemedicin. Det er dog muligt, at De af og til får behov for ekstra smertemedicin.

Sådan anbringes *Fentanyl ratiopharm depotplaster*

- Find et jævnt, ubestrålet område på overkroppen eller overarmen, hvor huden er fri for hår, småsår, knopper eller andre uregelmæssigheder. Området må ikke være bestrålet i forbindelse med strålebehandling.

- Eventuel behåring fjernes med en saks. Hårene må ikke barberes af, da det irriterer huden. Huden kan evt. vaskes med vand. Brug ikke sæbe, olie, lotion, alkohol eller andre rensedmidler, der kunne irritere huden. Huden skal være helt tør, før plasteret anbringes.
- Plasteret skal sættes på umiddelbart efter, at pakningen åbnes. Når beskyttelseslaget er fjernet, anbringes plasteret ved at trykke det fast mod huden med håndfladen i ca. 30 sekunder for at sikre, at plasteret klæber godt fast til huden. Vær særlig opmærksom på, om plasteret klæber ordentligt fast ved kanterne.
- Normalt skal et fentanyl depotplaster sidde på i 72 timer (3 døgn). På den ydre emballage kan De skrive dato og tidspunkt for, hvornår De tog plasteret på. Det kan være en hjælp til at huske, hvornår plasteret skal skiftes.
- Stedet, hvor plasteret anbringes, må ikke udsættes for varme fra ydre varmekilder (se "Vær særlig forsigtig med at anvende *Fentanyl-ratiopharm*").
- Da ydersiden af depotplasteret er beskyttet af vandtæt folie, kan patienten have det på i brusebad.
- Hos børn anbringes plasteret fortrinsvis øverst på ryggen, så det bliver sværest muligt for barnet at fjerne plasteret.

Sådan skiftes depotplasteret

- Fjern plasteret, når der er gået den tid, lægen har angivet. I de fleste tilfælde skal der gå 72 timer (3 døgn), men hos nogle patienter 48 timer (2 døgn). Sædvanligvis går plasteret ikke løs af sig selv. Hvis der er spor af plasteret på huden, efter at det er taget af, kan de fjernes med rigeligt vand og sæbe.
- Fold det brugte plaster sammen på midten, så kanterne med klæbemiddel klistrer sammen. De brugte plastre lægges tilbage i yderemballagen og bortskaffes eller indleveres om muligt på apoteket.
- Anbring et nyt plaster på samme måde som beskrevet ovenfor, men på et andet område af huden. Der bør gå mindst 7 dage, før samme område af huden anvendes igen.

Hvis De har brugt for mange *Fentanyl-ratiopharm depotplastre*

Hvis De har sat flere plastre på, end lægen har foreskrevet, skal De fjerne plastrerne og kontakte lægen eller hospitalet, så de kan bedømme risikoen.

Det mest almindelige tegn på en overdosis er besvær med at trække vejret. Symptomerne viser sig ved, at personen trækker vejret unormalt langsomt eller dårligt. Hvis dette forekommer, skal De fjerne plastrerne og omgående tilkalde lægen. Mens De venter på lægen, skal De holde personen vågen ved at tale til vedkommende og af og til ruske i ham eller hende.

Andre symptomer på en overdosis er sløvhed, lav kropstemperatur, langsom hjerterytme, nedsat muskelspænding, dyb bedøvelse, tab af muskelkoordination (problemer med at kontrollere muskelbevægelser), sammentrækning af pupillerne og kramper.

Hvis De har glemt at bruge *Fentanyl-ratiopharm*

De må under ingen omstændigheder bruge en dobbeltdosis som erstatning for det glemte plaster. Plasteret skal skiftes på samme tid af dagen hver tredje dag (efter 72 timer), med mindre lægen har givet andre anvisninger. Hvis De glemmer at skifte plasteret, skal De gøre det, så snart De kommer i tanke om det. Hvis De er meget længe om at skifte plasteret, bør De konsultere lægen, da De muligvis vil få behov for ekstra smertelindring.

Hvis De holder op med at bruge *Fentanyl-ratiopharm*

Hvis De ønsker at afbryde eller stoppe behandlingen, skal De først tale med Deres læge om, hvorfor De vil holde op, og hvordan De kan blive behandlet fremover.

Langvarig brug af *Fentanyl-ratiopharm* kan give fysisk afhængighed. De kan blive utilpas, hvis De stopper brugen af plastrerne.

Da risikoen for abstinenssymptomer er større, når behandlingen stoppes brat, må De aldrig selv stoppe behandlingen med *Fentanyl-ratiopharm*, men altid først konsultere lægen.

Spørg lægen eller apoteket, hvis der er noget, De er i tvivl om eller følger Dem usikker på.

4. BIVIRKNINGER

Fentanyl-ratiopharm kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Bivirkningerne opdeles efter hyppighed:

Meget almindelige	<i>hos flere end 1 ud af 10 patienter</i>
Almindelige	<i>hos færre end 1 ud af 10, men flere end 1 ud af 100 patienter</i>
Ikke almindelige	<i>hos færre end 1 ud af 100, men flere end 1 ud af 1000 patienter</i>
Sjældne	<i>hos færre end 1 ud af 1000, men flere end 1 ud af 10.000 patienter</i>
Meget sjældne	<i>hos færre end 1 ud af 10.000 patienter, inklusive enkeltstående rapporter</i>

Hvis De får en af de følgende alvorlige, meget sjældne bivirkninger, skal De afbryde behandlingen og omgående kontakte Deres læge eller tage på hospitalet: alvorlig respirationsdepression (svær åndenød, hvæsende åndedræt) eller fuldstændig blokering af fordøjelseskanalen (krampagtige smerter, opkastning, luft i maven (flatulens)).

Andre bivirkninger

Meget almindelige:

Bevidsthedssvækkelse, hovedpine, svimmelhed, kvalme, opkastning, forstoppelse, svedudbrud, kløe. Kløen går normalt væk i løbet af et døgn tid, når plasteret tages af.

Almindelige:

Usædvanlig sløvhed eller træthed (nedsættende virkning på hjernefunktionen), nervøsitet, manglende appetit, mundtørhed, mavesmerter, hudreaktioner ved applikationsstedet.

Ikke almindelige:

Usædvanlig opstemthed, hukommelsestab, søvnbesvær, hallucinationer, ophidselse, skælven, føleforstyrrelser, taleforstyrrelser, sænkning eller stigning i blodtryk og hjertefrekvens, åndenød, vandladningsbesvær, diaré, udslæt, rødmen (erytem). Udslæt og rødmen går normalt væk i løbet af et døgn tid, når plasteret tages af.

Sjældne:

Uregelmæssig hjerterytme (rytmeforstyrrelser), udvidede blodkar, hikke, vandophobning i væv, kuldefornemmelse.

Meget sjældne:

Omfattende og akutte allergiske reaktioner med blodtryksfald og/eller åndedrætsbesvær (anafylaktiske reaktioner), vrangforestillinger, ophidselse, nedsat fysisk styrke, depression, angst, konfusion, seksuelle forstyrrelser, abstinenssymptomer, koordinationsforstyrrelser, epileptiske anfald (inklusive kloniske og tonisk-kloniske krampeanfald), nedsat synsstyrke, svækket åndedræt (respirationsdepression), respirationsstop (apnø), smertefuld oppustethed, tarmforstoppelse, smerter i urinblæren, nedsat vandladning (nedsat urinudskillelse).

Hvis De har brugt *Fentanyl-ratiopharm* i nogen tid, kan De opleve, at virkningen af depotplastrene aftager, og De får behov for dosistilpasning (der kan opstå tolerance).

Der kan også opstå fysisk afhængighed, og De kan få abstinenssymptomer, hvis De pludselig holder op med at anvende depotplastrene. Abstinenssymptomer kan bestå i kvalme, opkastning, diaré og kuldegysninger.

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

5. SÅDAN OPBEVARER DE *FENTANYL-RATIOPHARM*

Opbevares utilgængeligt for børn – også efter brug. Efter brug vil der stadig være store mængder af det aktive stof tilbage i plastrene.

Brug ikke *Fentanyl-ratiopharm* efter den udløbsdato, der står på pakningen. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares over 25 °C.

Af sikkerheds- og miljøsyn skal brugte depotplastre og depotplastre, der har overskredet udløbsdatoen, kasseres eller indleveres på apoteket til bortskaffelse. Efter brug foldes plastrene sammen på midten med klæbefladerne mod hinanden. De brugte plastre lægges tilbage i yderemballagen og bortskaffes eller indleveres om muligt på apoteket.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

***Fentanyl-ratiopharm* indeholder:**

- Aktivt stof: fentanyl.
1 depotplaster frigiver 25 mg fentanyl i timen. 1 plaster på 7,5 cm² indeholder 4,125 mg fentanyl.
- Øvrige indholdsstoffer:
Klæbelag: Klæbelag af polyacrylat
Bagsidefolie: Polypropylenfolie, blått blæk
Beskyttelseslag: Polyethylenterephthalatfolie (silikonebehandlet)

***Fentanyl-ratiopharm*s udseende og pakningstørrelse**

Fentanyl-ratiopharm er et gennemsigtigt depotplaster med et klæbemiddel på bagsiden, så det kan klæbes fast på huden. Depotplastrene er forsynet med blått tryk til angivelse af styrken.

Fentanyl-ratiopharm fås i pakninger à 3, 5, 10 eller 20 depotplastre.

Ikke alle pakningstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen og fremstiller

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

Indehaveren af markedsføringstilladelsen

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

{Navn og adresse}

{tlf}

{fax}

{email}

Fremstiller

Merckle GmbH

Ludwig-Merkle-Str. 3
D-89143 Blaubeuren
Tyskland

Dette lægemiddel er godkendt i EEAs medlemslande under følgende navne:

DE/H/0740/01/MR

Frankrig	Fentanyl-ratio 25 µg/h, dispositif transdermique
Holland	Fentanyl ratiopharm 25, pleister voor transdermaal gebruik 25 µg/uur
Spanien	Fentanilo Matrix ratiomed 25 microgramos/h parches transdérmicos EFG
Storbritannien	Ribofen 25 microgram/hr Transdermal patch
Tyskland	Fentanyl-ratiopharm 25 µg/h TTS
Østrig	Fenturogenox 25 µg/h - transdermales Matrixpflaster

Denne indlægsseddel blev senest godkendt den { MM/ÅÅÅÅ }

[Udfyldes nationalt]

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

Fentanyl-ratiopharm 50 µg/h TTS og andre berørte navne (se Vedlæg I)

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

fentanyl

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at bruge medicinen.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret *Fentanyl-ratiopharm* til Dem personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. *Fentanyl-ratiopharm*s virkning og hvad De skal bruge det til
2. Det skal De vide, før De begynder at bruge *Fentanyl-ratiopharm*
3. Sådan skal De bruge *Fentanyl-ratiopharm*
4. Bivirkninger
5. Sådan opbevarer De *Fentanyl-ratiopharm*
6. Yderligere oplysninger

1. FENTANYL-RATIOPHARMS VIRKNING OG HVAD DE SKAL BRUGE DET TIL

Fentanyl hører til en gruppe af stærke smertestillende midler, der hedder opioider. Det smertestillende middel fentanyl overføres langsomt fra plasteret gennem huden til kroppen.

Fentanyl-ratiopharm anvendes til behandling af svære og langvarige smerter, der kun kan lindres tilstrækkeligt med stærke smertestillende midler.

2. DET SKAL DE VIDE, FØR DE BEGYNDER AT BRUGE FENTANYL-RATIOPHARM

Brug ikke *Fentanyl-ratiopharm*

- hvis De er overfølsom (allergisk) over for fentanyl eller et af de øvrige indholdsstoffer.
- hvis De har smerter, som kun varer ved i kort tid, f.eks. efter en operation.
- hvis Deres centralnervesystem er alvorligt svækket, for eksempel på grund af en hjerneskade.

Vær ekstra forsigtig med at bruge *Fentanyl-ratiopharm*

ADVARSEL:

Fentanyl-ratiopharm er et lægemiddel, der kan være livsfarligt for børn.

Dette gælder også for brugte depotplastre.

Vær opmærksom på, at udformningen af lægemidlet kan være fristende for et barn.

Fentanyl-ratiopharm kan have livstruende bivirkninger hos personer, der ikke regelmæssigt får opioider på recept.

Før De begynder at bruge *Fentanyl-ratiopharm*, skal De fortælle det til Deres læge, hvis De har en af følgende sygdomme. De indebærer en større risiko for bivirkninger, og lægen vil måske give Dem en lavere dosis fentanyl.

- astma, åndedrætsbesvær eller anden lungesygdom
- lavt blodtryk

- nedsat leverfunktion
- nedsat nyrefunktion
- hvis De har haft hovedet beskadiget, hjernesvulst, symptomer på øget tryk i kraniet (f.eks. hovedpine, synsforstyrrelser), forandringer i bevidsthedsniveau (hvor vågen man er), bevidstløshed eller koma
- langsom uregelmæssig hjertebanken (bradyarytmi)
- myasthenia gravis (en sygdom, der medfører muskeltræthed og -svækkelse)

De bør fortælle det til Deres læge, hvis De får feber under behandlingen, da forhøjet kropstemperatur kan bevirke, at for meget medicin passerer gennem huden. Af samme grund skal De passe på, at plasteret på huden ikke udsættes for direkte varme fra elektriske tæpper, varmedunke, sauna, solarium eller varme bade. Udendørs ophold i solen er tilladt, men Deres påklædning skal holde plasteret tildækket på varme sommerdage.

Der kan opstå tilvæning og fysisk eller psykologisk afhængighed, hvis De bruger *Fentanyl-ratiopharm* i længere tid. Det ses dog sjældent under behandling af smerter, der skyldes kræft.

Hvis De er oppe i årene eller i meget dårlig fysisk form (kakektisk), vil lægen følge Dem nøje, da det kan være nødvendigt at give Dem en lavere dosis.

Plastrene må ikke klippes over, da kvalitet, virkning og sikkerhed af mindre stykker ikke kendes.

Børn

Fentanyl-ratiopharm bør ikke anvendes til børn under 12 år, da der kun er begrænset erfaring med behandling af børn. Der kan dog gøres en undtagelse, hvis lægen udtrykkeligt har ordineret *Fentanyl-ratiopharm*.

Brug af anden medicin

Fortæl det til lægen, hvis De får barbiturater (medicin mod søvnforstyrrelser), buprenorphin, nalbuphin eller pentazocin (andre stærke smertestillende midler). De bør ikke anvende disse midler sammen med *Fentanyl-ratiopharm*.

Hvis De samtidig tager medicin, der påvirker hjernens funktion, har De en større sandsynlighed for at få bivirkninger, især åndedrætsbesvær. Det gælder for eksempel for:

- medicin til behandling af angst (beroligende midler)
- medicin til behandling af depression (antidepressiva)
- medicin til behandling af psykiske forstyrrelser (antipsykotika)
- bedøvelsesmidler. Hvis De står for at skulle bedøves, bør De fortælle lægen eller tandlægen, at De får *Fentanyl-ratiopharm*
- medicin mod søvnforstyrrelser (hypnotika, sedativa)
- medicin til behandling af allergi eller transportsyge (antihistaminer/antiemetika)
- andre stærkt virkende smertestillende midler (opioider)
- alkohol

De må ikke tage de nedenfor nævnte lægemidler samtidig med, at De får *Fentanyl-ratiopharm*, med mindre De er under nøje lægetilsyn.

Disse midler kan øge virkninger og bivirkninger af *Fentanyl-ratiopharm*.

Det gælder for eksempel for:

- ritonavir (til behandling af AIDS)
- ketoconazol, itraconazol (til behandling af svamp)
- diltiazem (til behandling af hjertesygdom)
- cimetidin (til behandling af mave-tarmsygdom)
- makrolidantibiotika (til behandling af infektioner)

Fortæl det til lægen, hvis De får MAO-hæmmere (gruppe af midler mod depression, f.eks. moclobemid mod depression eller selegilin mod Parkinsons sygdom) eller har fået sådanne midler inden for de seneste 14 dage. De må ikke anvende disse lægemidler sammen med *Fentanyl-ratiopharm*, da det kan øge deres giftige virkning (toksicitet).

Fortæl det altid til lægen eller apoteket, hvis De bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Brug af *Fentanyl-ratiopharm* sammen med mad og drikke

Samtidig brug af *Fentanyl-ratiopharm* og alkoholiske drikke øger risikoen for svære bivirkninger og kan give åndedrætsbesvær, blodtryksfald, kraftig bedøvelse og koma.

Graviditet og amning

Spørg Deres læge eller apotek til råds, før De bruger nogen form for medicin.

Brug af *Fentanyl-ratiopharm* under fødslen (inklusive kejsersnit) frarådes, da fentanyl passerer moderkagen og kan medføre åndedrætsbesvær hos det nyfødte barn. Tal med Deres læge, hvis De bliver gravid under behandlingen med *Fentanyl ratiopharm depotplaster*. *Fentanyl ratiopharm depotplaster* må ikke anvendes under graviditet og amning, med mindre det er klart nødvendigt. Sikker brug hos gravide kvinder er ikke fastlagt. Fentanyl bliver udskilt i modermælk og kan give bivirkninger hos brystbarnet såsom sedation og svækket åndedræt. Modermælk bør kasseres, hvis den er produceret under behandlingen eller inden for 72 timer efter fjernelse af det sidste plaster.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Fentanyl ratiopharm depotplaster har en væsentlig indflydelse på evnen til at føre bil eller betjene maskiner. Dette gælder især i begyndelsen af behandlingen, ved hver dosisændring samt i forbindelse med alkohol eller sedativa. Hvis De har anvendt samme dosis *Fentanyl-ratiopharm* i længere tid, kan lægen give Dem grønt lys til at køre bil og betjene farlige maskiner. Undgå bilkørsel eller maskinbetjening, mens De tager *Fentanyl-ratiopharm*, indtil lægen har udtalt, at det er i orden.

3. SÅDAN SKAL DE BRUGE FENTANYL-RATIOPHARM

Tag altid *Fentanyl-ratiopharm* nøjagtigt efter lægens anvisning. Er De i tvivl så spørg lægen eller apoteket.

Det er op til lægen at vælge den styrke *Fentanyl-ratiopharm*, der passer bedst til Dem, Lægen baserer sit skøn på styrken af Deres smerter, Deres almentilstand og den type smertebehandling, som De hidtil har fået.

Det kan være nødvendigt at tilpasse plasterets styrke eller antallet af plastre til Deres reaktion.

Virningen indtræffer i løbet af et døgn efter, at det første plaster sættes på, og plasterets virkning aftager gradvist, efter at det er fjernet. Ændring eller stop i behandlingen bør kun ske i samråd med lægen.

Virningen af det første plaster indtræffer langsomt og kan vare op til et døgn. Derfor vil lægen måske give Dem ekstra smertemedicin, indtil Deres fentanyl depotplaster opnår sin fulde virkning. Derefter skulle *Fentanyl-ratiopharm* give løbende smertelindring, og De skulle kunne holde op med at tage ekstra smertemedicin. Det er dog muligt, at De af og til får behov for ekstra smertemedicin.

Sådan anbringes *Fentanyl ratiopharm depotplaster*

- Find et jævnt, ubestrålet område på overkroppen eller overarmen, hvor huden er fri for hår, småsår, knopper eller andre uregelmæssigheder. Området må ikke være bestrålet i forbindelse med strålebehandling.

- Eventuel behåring fjernes med en saks. Hårene må ikke barberes af, da det irriterer huden. Huden kan evt. vaskes med vand. Brug ikke sæbe, olie, lotion, alkohol eller andre rensedmidler, der kunne irritere huden. Huden skal være helt tør, før plasteret anbringes.
- Plasteret skal sættes på umiddelbart efter, at pakningen åbnes. Når beskyttelseslaget er fjernet, anbringes plasteret ved at trykke det fast mod huden med håndfladen i ca. 30 sekunder for at sikre, at plasteret klæber godt fast til huden. Vær særlig opmærksom på, om plasteret klæber ordentligt fast ved kanterne.
- Normalt skal et fentanyl depotplaster sidde på i 72 timer (3 døgn). På den ydre emballage kan De skrive dato og tidspunkt for, hvornår De tog plasteret på. Det kan være en hjælp til at huske, hvornår plasteret skal skiftes.
- Stedet, hvor plasteret anbringes, må ikke udsættes for varme fra ydre varmekilder (se "Vær særlig forsigtig med at anvende *Fentanyl-ratiopharm*").
- Da ydersiden af depotplasteret er beskyttet af vandtæt folie, kan patienten have det på i brusebad.
- Hos børn anbringes plasteret fortrinsvis øverst på ryggen, så det bliver sværest muligt for barnet at fjerne plasteret.

Sådan skiftes depotplasteret

- Fjern plasteret, når der er gået den tid, lægen har angivet. I de fleste tilfælde skal der gå 72 timer (3 døgn), men hos nogle patienter 48 timer (2 døgn). Sædvanligvis går plasteret ikke løs af sig selv. Hvis der er spor af plasteret på huden, efter at det er taget af, kan de fjernes med rigeligt vand og sæbe.
- Fold det brugte plaster sammen på midten, så kanterne med klæbemiddel klistrer sammen. De brugte plastre lægges tilbage i yderemballagen og bortskaffes eller indleveres om muligt på apoteket.
- Anbring et nyt plaster på samme måde som beskrevet ovenfor, men på et andet område af huden. Der bør gå mindst 7 dage, før samme område af huden anvendes igen.

Hvis De har brugt for mange *Fentanyl-ratiopharm depotplastre*

Hvis De har sat flere plastre på, end lægen har foreskrevet, skal De fjerne plastrerne og kontakte lægen eller hospitalet, så de kan bedømme risikoen.

Det mest almindelige tegn på en overdosis er besvær med at trække vejret. Symptomerne viser sig ved, at personen trækker vejret unormalt langsomt eller dårligt. Hvis dette forekommer, skal De fjerne plastrerne og omgående tilkalde lægen. Mens De venter på lægen, skal De holde personen vågen ved at tale til vedkommende og af og til ruske i ham eller hende.

Andre symptomer på en overdosis er sløvhed, lav kropstemperatur, langsom hjerterytme, nedsat muskelspænding, dyb bedøvelse, tab af muskelkoordination (problemer med at kontrollere muskelbevægelser), sammentrækning af pupillerne og kramper.

Hvis De har glemt at bruge *Fentanyl-ratiopharm*

De må under ingen omstændigheder bruge en dobbeltdosis som erstatning for det glemte plaster. Plasteret skal skiftes på samme tid af dagen hver tredje dag (efter 72 timer), med mindre lægen har givet andre anvisninger. Hvis De glemmer at skifte plasteret, skal De gøre det, så snart De kommer i tanke om det. Hvis De er meget længe om at skifte plasteret, bør De konsultere lægen, da De muligvis vil få behov for ekstra smertelindring.

Hvis De holder op med at bruge *Fentanyl-ratiopharm*

Hvis De ønsker at afbryde eller stoppe behandlingen, skal De først tale med Deres læge om, hvorfor De vil holde op, og hvordan De kan blive behandlet fremover.

Langvarig brug af *Fentanyl-ratiopharm* kan give fysisk afhængighed. De kan blive utilpas, hvis De stopper brugen af plastrerne.

Da risikoen for abstinenssymptomer er større, når behandlingen stoppes brat, må De aldrig selv stoppe behandlingen med *Fentanyl-ratiopharm*, men altid først konsultere lægen.

Spørg lægen eller apoteket, hvis der er noget, De er i tvivl om eller følger Dem usikker på.

4. BIVIRKNINGER

Fentanyl-ratiopharm kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Bivirkningerne opdeles efter hyppighed:

Meget almindelige	<i>hos flere end 1 ud af 10 patienter</i>
Almindelige	<i>hos færre end 1 ud af 10, men flere end 1 ud af 100 patienter</i>
Ikke almindelige	<i>hos færre end 1 ud af 100, men flere end 1 ud af 1000 patienter</i>
Sjældne	<i>hos færre end 1 ud af 1000, men flere end 1 ud af 10.000 patienter</i>
Meget sjældne	<i>hos færre end 1 ud af 10.000 patienter, inklusive enkeltstående rapporter</i>

Hvis De får en af de følgende alvorlige, meget sjældne bivirkninger, skal De afbryde behandlingen og omgående kontakte Deres læge eller tage på hospitalet: alvorlig respirationsdepression (svær åndenød, hvæsende åndedræt) eller fuldstændig blokering af fordøjelseskanalen (krampagtige smerter, opkastning, luft i maven (flatulens)).

Andre bivirkninger

Meget almindelige:

Bevidsthedssvækkelse, hovedpine, svimmelhed, kvalme, opkastning, forstoppelse, svedudbrud, kløe. Kløen går normalt væk i løbet af et døgn tid, når plasteret tages af.

Almindelige:

Usædvanlig sløvhed eller træthed (nedsættende virkning på hjernefunktionen), nervøsitet, manglende appetit, mundtørhed, mavesmerter, hudreaktioner ved applikationsstedet.

Ikke almindelige:

Usædvanlig opstemthed, hukommelsestab, søvnbesvær, hallucinationer, ophidselse, skælven, føleforstyrrelser, taleforstyrrelser, sænkning eller stigning i blodtryk og hjertefrekvens, åndenød, vandladningsbesvær, diaré, udslæt, rødmen (erytem). Udslæt og rødmen går normalt væk i løbet af et døgn tid, når plasteret tages af.

Sjældne:

Uregelmæssig hjerterytme (rytmeforstyrrelser), udvidede blodkar, hikke, vandophobning i væv, kuldefornemmelse.

Meget sjældne:

Omfattende og akutte allergiske reaktioner med blodtryksfald og/eller åndedrætsbesvær (anafylaktiske reaktioner), vrangforestillinger, ophidselse, nedsat fysisk styrke, depression, angst, konfusion, seksuelle forstyrrelser, abstinenssymptomer, koordinationsforstyrrelser, epileptiske anfald (inklusive kloniske og tonisk-kloniske krampeanfald), nedsat synsstyrke, svækket åndedræt (respirationsdepression), respirationsstop (apnø), smertefuld oppustethed, tarmforstoppelse, smerter i urinblæren, nedsat vandladning (nedsat urinudskillelse).

Hvis De har brugt *Fentanyl-ratiopharm* i nogen tid, kan De opleve, at virkningen af depotplastrene aftager, og De får behov for dosistilpasning (der kan opstå tolerance).

Der kan også opstå fysisk afhængighed, og De kan få abstinenssymptomer, hvis De pludselig holder op med at anvende depotplastrene. Abstinenssymptomer kan bestå i kvalme, opkastning, diaré og kuldegysninger.

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

5. SÅDAN OPBEVARER DE *FENTANYL-RATIOPHARM*

Opbevares utilgængeligt for børn – også efter brug. Efter brug vil der stadig være store mængder af det aktive stof tilbage i plastrene.

Brug ikke *Fentanyl-ratiopharm* efter den udløbsdato, der står på pakningen. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares over 25 °C.

Af sikkerheds- og miljøsyn skal brugte depotplastre og depotplastre, der har overskredet udløbsdatoen, kasseres eller indleveres på apoteket til bortskaffelse. Efter brug foldes plastrene sammen på midten med klæbefladerne mod hinanden. De brugte plastre lægges tilbage i yderemballagen og bortskaffes eller indleveres om muligt på apoteket.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

***Fentanyl-ratiopharm* indeholder:**

- Aktivt stof: fentanyl.
1 depotplaster frigiver 50 mg fentanyl i timen. 1 plaster på 15 cm² indeholder 8,25 mg fentanyl.
- Øvrige indholdsstoffer:
Klæbelag: Klæbelag af polyacrylat
Bagsidefolie: Polypropylenfolie, blått blæk
Beskyttelseslag: Polyethylenterephthalatfolie (silikonebehandlet)

***Fentanyl-ratiopharms* udseende og pakningstørrelse**

Fentanyl-ratiopharm er et gennemsigtigt depotplaster med et klæbemiddel på bagsiden, så det kan klæbes fast på huden. Depotplastrene er forsynet med blått tryk til angivelse af styrken.

Fentanyl-ratiopharm fås i pakninger à 3, 5, 10 eller 20 depotplastre.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen og fremstiller

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

Indehaveren af markedsføringstilladelsen

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

{Navn og adresse}

{tlf}

{fax}

{email}

Fremstiller

Merckle GmbH
Ludwig-Merkle-Str. 3

D-89143 Blaubeuren
Tyskland

Dette lægemiddel er godkendt i EEAs medlemslande under følgende navne:

DE/H/0740/02/MR

Frankrig	Fentanyl-ratio 50 µg/h, dispositif transdermique
Holland	Fentanyl ratiopharm 50, pleister voor transdermaal gebruik 50 µg/uur
Spanien	Fentanilo Matrix ratiomed 50 microgramos/h parches transdérmicos EFG
Storbritannien	Ribofen 50 microgram/hr Transdermal patch
Tyskland	Fentanyl-ratiopharm 50 µg/h TTS
Østrig	Fenturogenox 50 µg/h - transdermales Matrixpflaster

Denne indlægsseddel blev senest godkendt den { MM/ÅÅÅÅ }

[Udfyldes nationalt]

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

Fentanyl-ratiopharm 75 µg/h TTS og andre berørte navne (se Vedlæg I)

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

fentanyl

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at bruge medicinen.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret *Fentanyl-ratiopharm* til Dem personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. *Fentanyl-ratiopharm*s virkning og hvad De skal bruge det til
2. Det skal De vide, før De begynder at bruge *Fentanyl-ratiopharm*
3. Sådan skal De bruge *Fentanyl-ratiopharm*
4. Bivirkninger
5. Sådan opbevarer De *Fentanyl-ratiopharm*
6. Yderligere oplysninger

1. FENTANYL-RATIOPHARMS VIRKNING OG HVAD DE SKAL BRUGE DET TIL

Fentanyl hører til en gruppe af stærke smertestillende midler, der hedder opioider. Det smertestillende middel fentanyl overføres langsomt fra plasteret gennem huden til kroppen.

Fentanyl-ratiopharm anvendes til behandling af svære og langvarige smerter, der kun kan lindres tilstrækkeligt med stærke smertestillende midler.

2. DET SKAL DE VIDE, FØR DE BEGYNDER AT BRUGE FENTANYL-RATIOPHARM

Brug ikke *Fentanyl-ratiopharm*

- hvis De er overfølsom (allergisk) over for fentanyl eller et af de øvrige indholdsstoffer.
- hvis De har smerter, som kun varer ved i kort tid, f.eks. efter en operation.
- hvis Deres centralnervesystem er alvorligt svækket, for eksempel på grund af en hjerneskade.

Vær ekstra forsigtig med at bruge *Fentanyl-ratiopharm*

ADVARSEL:

Fentanyl-ratiopharm er et lægemiddel, der kan være livsfarligt for børn.

Dette gælder også for brugte depotplastre.

Vær opmærksom på, at udformningen af lægemidlet kan være fristende for et barn.

Fentanyl-ratiopharm kan have livstruende bivirkninger hos personer, der ikke regelmæssigt får opioider på recept.

Før De begynder at bruge *Fentanyl-ratiopharm*, skal De fortælle det til Deres læge, hvis De har en af følgende sygdomme. De indebærer en større risiko for bivirkninger, og lægen vil måske give Dem en lavere dosis fentanyl.

- astma, åndedrætsbesvær eller anden lungesygdom
- lavt blodtryk

- nedsat leverfunktion
- nedsat nyrefunktion
- hvis De har haft hovedet beskadiget, hjernesvulst, symptomer på øget tryk i kraniet (f.eks. hovedpine, synsforstyrrelser), forandringer i bevidsthedsniveau (hvor vågen man er), bevidstløshed eller koma
- langsom uregelmæssig hjertebanken (bradyarytmi)
- myasthenia gravis (en sygdom, der medfører muskeltræthed og -svækkelse)

De bør fortælle det til Deres læge, hvis De får feber under behandlingen, da forhøjet kropstemperatur kan bevirke, at for meget medicin passerer gennem huden. Af samme grund skal De passe på, at plasteret på huden ikke udsættes for direkte varme fra elektriske tæpper, varmedunke, sauna, solarium eller varme bade. Udendørs ophold i solen er tilladt, men Deres påklædning skal holde plasteret tildækket på varme sommerdage.

Der kan opstå tilvæning og fysisk eller psykologisk afhængighed, hvis De bruger *Fentanyl-ratiopharm* i længere tid. Det ses dog sjældent under behandling af smerter, der skyldes kræft.

Hvis De er oppe i årene eller i meget dårlig fysisk form (kakektisk), vil lægen følge Dem nøje, da det kan være nødvendigt at give Dem en lavere dosis.

Plastrene må ikke klippes over, da kvalitet, virkning og sikkerhed af mindre stykker ikke kendes.

Børn

Fentanyl-ratiopharm bør ikke anvendes til børn under 12 år, da der kun er begrænset erfaring med behandling af børn. Der kan dog gøres en undtagelse, hvis lægen udtrykkeligt har ordineret *Fentanyl-ratiopharm*.

Brug af anden medicin

Fortæl det til lægen, hvis De får barbiturater (medicin mod søvnforstyrrelser), buprenorphin, nalbuphin eller pentazocin (andre stærke smertestillende midler). De bør ikke anvende disse midler sammen med *Fentanyl-ratiopharm*.

Hvis De samtidig tager medicin, der påvirker hjernens funktion, har De en større sandsynlighed for at få bivirkninger, især åndedrætsbesvær. Det gælder for eksempel for:

- medicin til behandling af angst (beroligende midler)
- medicin til behandling af depression (antidepressiva)
- medicin til behandling af psykiske forstyrrelser (antipsykotika)
- bedøvelsesmidler. Hvis De står for at skulle bedøves, bør De fortælle lægen eller tandlægen, at De får *Fentanyl-ratiopharm*
- medicin mod søvnforstyrrelser (hypnotika, sedativa)
- medicin til behandling af allergi eller transportsyge (antihistaminer/antiemetika)
- andre stærkt virkende smertestillende midler (opioider)
- alkohol

De må ikke tage de nedenfor nævnte lægemidler samtidig med, at De får *Fentanyl-ratiopharm*, med mindre De er under nøje lægetilsyn.

Disse midler kan øge virkninger og bivirkninger af *Fentanyl-ratiopharm*.

Det gælder for eksempel for:

- ritonavir (til behandling af AIDS)
- ketoconazol, itraconazol (til behandling af svamp)
- diltiazem (til behandling af hjertesygdom)
- cimetidin (til behandling af mave-tarmsygdom)
- makrolidantibiotika (til behandling af infektioner)

Fortæl det til lægen, hvis De får MAO-hæmmere (gruppe af midler mod depression, f.eks. moclobemid mod depression eller selegilin mod Parkinsons sygdom) eller har fået sådanne midler inden for de seneste 14 dage. De må ikke anvende disse lægemidler sammen med *Fentanyl-ratiopharm*, da det kan øge deres giftige virkning (toksicitet).

Fortæl det altid til lægen eller apoteket, hvis De bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Brug af *Fentanyl-ratiopharm* sammen med mad og drikke

Samtidig brug af *Fentanyl-ratiopharm* og alkoholiske drikke øger risikoen for svære bivirkninger og kan give åndedrætsbesvær, blodtryksfald, kraftig bedøvelse og koma.

Graviditet og amning

Spørg Deres læge eller apotek til råds, før De bruger nogen form for medicin.

Brug af *Fentanyl-ratiopharm* under fødslen (inklusive kejsersnit) frarådes, da fentanyl passerer moderkagen og kan medføre åndedrætsbesvær hos det nyfødte barn. Tal med Deres læge, hvis De bliver gravid under behandlingen med *Fentanyl-ratiopharm depotplaster*. *Fentanyl-ratiopharm depotplaster* må ikke anvendes under graviditet og amning, med mindre det er klart nødvendigt. Sikker brug hos gravide kvinder er ikke fastlagt. Fentanyl bliver udskilt i modermælk og kan give bivirkninger hos brystbarnet såsom sedation og svækket åndedræt. Modermælk bør kasseres, hvis den er produceret under behandlingen eller inden for 72 timer efter fjernelse af det sidste plaster.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Fentanyl-ratiopharm depotplaster har en væsentlig indflydelse på evnen til at føre bil eller betjene maskiner. Dette gælder især i begyndelsen af behandlingen, ved hver dosisændring samt i forbindelse med alkohol eller sedativa. Hvis De har anvendt samme dosis *Fentanyl-ratiopharm* i længere tid, kan lægen give Dem grønt lys til at køre bil og betjene farlige maskiner. Undgå bilkørsel eller maskinbetjening, mens De tager *Fentanyl-ratiopharm*, indtil lægen har udtalt, at det er i orden.

3. SÅDAN SKAL DE BRUGE FENTANYL-RATIOPHARM

Tag altid *Fentanyl-ratiopharm* nøjagtigt efter lægens anvisning. Er De i tvivl så spørg lægen eller apoteket.

Det er op til lægen at vælge den styrke *Fentanyl-ratiopharm*, der passer bedst til Dem, Lægen baserer sit skøn på styrken af Deres smerter, Deres almentilstand og den type smertebehandling, som De hidtil har fået.

Det kan være nødvendigt at tilpasse plasterets styrke eller antallet af plastre til Deres reaktion.

Virkningen indtræffer i løbet af et døgn efter, at det første plaster sættes på, og plasterets virkning aftager gradvist, efter at det er fjernet. Ændring eller stop i behandlingen bør kun ske i samråd med lægen.

Virkningen af det første plaster indtræffer langsomt og kan vare op til et døgn. Derfor vil lægen måske give Dem ekstra smertemedicin, indtil Deres fentanyl depotplaster opnår sin fulde virkning. Derefter skulle *Fentanyl-ratiopharm* give løbende smertelindring, og De skulle kunne holde op med at tage ekstra smertemedicin. Det er dog muligt, at De af og til får behov for ekstra smertemedicin.

Sådan anbringes *Fentanyl-ratiopharm depotplaster*

- Find et jævnt, ubestrålet område på overkroppen eller overarmen, hvor huden er fri for hår, småsår, knopper eller andre uregelmæssigheder. Området må ikke være bestrålet i forbindelse med strålebehandling.

- Eventuel behåring fjernes med en saks. Hårene må ikke barberes af, da det irriterer huden. Huden kan evt. vaskes med vand. Brug ikke sæbe, olie, lotion, alkohol eller andre rensedmidler, der kunne irritere huden. Huden skal være helt tør, før plasteret anbringes.
- Plasteret skal sættes på umiddelbart efter, at pakningen åbnes. Når beskyttelseslaget er fjernet, anbringes plasteret ved at trykke det fast mod huden med håndfladen i ca. 30 sekunder for at sikre, at plasteret klæber godt fast til huden. Vær særlig opmærksom på, om plasteret klæber ordentligt fast ved kanterne.
- Normalt skal et fentanyl depotplaster sidde på i 72 timer (3 døgn). På den ydre emballage kan De skrive dato og tidspunkt for, hvornår De tog plasteret på. Det kan være en hjælp til at huske, hvornår plasteret skal skiftes.
- Stedet, hvor plasteret anbringes, må ikke udsættes for varme fra ydre varmekilder (se "Vær særlig forsigtig med at anvende *Fentanyl-ratiopharm*").
- Da ydersiden af depotplasteret er beskyttet af vandtæt folie, kan patienten have det på i brusebad.
- Hos børn anbringes plasteret fortrinsvis øverst på ryggen, så det bliver sværest muligt for barnet at fjerne plasteret.

Sådan skiftes depotplasteret

- Fjern plasteret, når der er gået den tid, lægen har angivet. I de fleste tilfælde skal der gå 72 timer (3 døgn), men hos nogle patienter 48 timer (2 døgn). Sædvanligvis går plasteret ikke løs af sig selv. Hvis der er spor af plasteret på huden, efter at det er taget af, kan de fjernes med rigeligt vand og sæbe.
- Fold det brugte plaster sammen på midten, så kanterne med klæbemiddel klistrer sammen. De brugte plastre lægges tilbage i yderemballagen og bortskaffes eller indleveres om muligt på apoteket.
- Anbring et nyt plaster på samme måde som beskrevet ovenfor, men på et andet område af huden. Der bør gå mindst 7 dage, før samme område af huden anvendes igen.

Hvis De har brugt for mange *Fentanyl-ratiopharm depotplastre*

Hvis De har sat flere plastre på, end lægen har foreskrevet, skal De fjerne plastrerne og kontakte lægen eller hospitalet, så de kan bedømme risikoen.

Det mest almindelige tegn på en overdosis er besvær med at trække vejret. Symptomerne viser sig ved, at personen trækker vejret unormalt langsomt eller dårligt. Hvis dette forekommer, skal De fjerne plastrerne og omgående tilkalde lægen. Mens De venter på lægen, skal De holde personen vågen ved at tale til vedkommende og af og til ruske i ham eller hende.

Andre symptomer på en overdosis er sløvhed, lav kropstemperatur, langsom hjerterytme, nedsat muskelspænding, dyb bedøvelse, tab af muskelkoordination (problemer med at kontrollere muskelbevægelser), sammentrækning af pupillerne og kramper.

Hvis De har glemt at bruge *Fentanyl-ratiopharm*

De må under ingen omstændigheder bruge en dobbeltdosis som erstatning for det glemte plaster. Plasteret skal skiftes på samme tid af dagen hver tredje dag (efter 72 timer), med mindre lægen har givet andre anvisninger. Hvis De glemmer at skifte plasteret, skal De gøre det, så snart De kommer i tanke om det. Hvis De er meget længe om at skifte plasteret, bør De konsultere lægen, da De muligvis vil få behov for ekstra smertelindring.

Hvis De holder op med at bruge *Fentanyl-ratiopharm*

Hvis De ønsker at afbryde eller stoppe behandlingen, skal De først tale med Deres læge om, hvorfor De vil holde op, og hvordan De kan blive behandlet fremover.

Langvarig brug af *Fentanyl-ratiopharm* kan give fysisk afhængighed. De kan blive utilpas, hvis De stopper brugen af plastrerne.

Da risikoen for abstinenssymptomer er større, når behandlingen stoppes brat, må De aldrig selv stoppe behandlingen med *Fentanyl-ratiopharm*, men altid først konsultere lægen.

Spørg lægen eller apoteket, hvis der er noget, De er i tvivl om eller følger Dem usikker på.

4. BIVIRKNINGER

Fentanyl-ratiopharm kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Bivirkningerne opdeles efter hyppighed:

Meget almindelige	<i>hos flere end 1 ud af 10 patienter</i>
Almindelige	<i>hos færre end 1 ud af 10, men flere end 1 ud af 100 patienter</i>
Ikke almindelige	<i>hos færre end 1 ud af 100, men flere end 1 ud af 1000 patienter</i>
Sjældne	<i>hos færre end 1 ud af 1000, men flere end 1 ud af 10.000 patienter</i>
Meget sjældne	<i>hos færre end 1 ud af 10.000 patienter, inklusive enkeltstående rapporter</i>

Hvis De får en af de følgende alvorlige, meget sjældne bivirkninger, skal De afbryde behandlingen og omgående kontakte Deres læge eller tage på hospitalet: alvorlig respirationsdepression (svær åndenød, hvæsende åndedræt) eller fuldstændig blokering af fordøjelseskanalen (krampagtige smerter, opkastning, luft i maven (flatulens)).

Andre bivirkninger

Meget almindelige:

Bevidsthedssvækkelse, hovedpine, svimmelhed, kvalme, opkastning, forstoppelse, svedudbrud, kløe. Kløen går normalt væk i løbet af et døgn tid, når plasteret tages af.

Almindelige:

Usædvanlig sløvhed eller træthed (nedsættende virkning på hjernefunktionen), nervøsitet, manglende appetit, mundtørhed, mavesmerter, hudreaktioner ved applikationsstedet.

Ikke almindelige:

Usædvanlig opstemthed, hukommelsestab, søvnbesvær, hallucinationer, ophidselse, skælven, føleforstyrrelser, taleforstyrrelser, sænkning eller stigning i blodtryk og hjertefrekvens, åndenød, vandladningsbesvær, diaré, udslæt, rødmen (erytem). Udslæt og rødmen går normalt væk i løbet af et døgn tid, når plasteret tages af.

Sjældne:

Uregelmæssig hjerterytme (rytmeforstyrrelser), udvidede blodkar, hikke, vandophobning i væv, kuldefornemmelse.

Meget sjældne:

Omfattende og akutte allergiske reaktioner med blodtryksfald og/eller åndedrætsbesvær (anafylaktiske reaktioner), vrangforestillinger, ophidselse, nedsat fysisk styrke, depression, angst, konfusion, seksuelle forstyrrelser, abstinenssymptomer, koordinationsforstyrrelser, epileptiske anfald (inklusive kloniske og tonisk-kloniske krampeanfald), nedsat synsstyrke, svækket åndedræt (respirationsdepression), respirationsstop (apnø), smertefuld oppustethed, tarmforstoppelse, smerter i urinblæren, nedsat vandladning (nedsat urinudskillelse).

Hvis De har brugt *Fentanyl-ratiopharm* i nogen tid, kan De opleve, at virkningen af depotplasterne aftager, og De får behov for dosistilpasning (der kan opstå tolerance).

Der kan også opstå fysisk afhængighed, og De kan få abstinenssymptomer, hvis De pludselig holder op med at anvende depotplasterne. Abstinenssymptomer kan bestå i kvalme, opkastning, diaré og kuldegysninger.

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

5. SÅDAN OPBEVARER DE *FENTANYL-RATIOPHARM*

Opbevares utilgængeligt for børn – også efter brug. Efter brug vil der stadig være store mængder af det aktive stof tilbage i plastrene.

Brug ikke *Fentanyl-ratiopharm* efter den udløbsdato, der står på pakningen. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares over 25 °C.

Af sikkerheds- og miljøhensyn skal brugte depotplastre og depotplastre, der har overskredet udløbsdatoen, kasseres eller indleveres på apoteket til bortskaffelse. Efter brug foldes plastrene sammen på midten med klæbefladerne mod hinanden. De brugte plastre lægges tilbage i yderemballagen og bortskaffes eller indleveres om muligt på apoteket.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

***Fentanyl-ratiopharm* indeholder:**

- Aktivt stof: fentanyl.
1 depotplaster frigiver 75 mg fentanyl i timen. 1 plaster på 22,5 cm² indeholder 12,375 mg fentanyl.
- Øvrige indholdsstoffer:
Klæbelag: Klæbelag af polyacrylat
Bagsidefolie: Polypropylenfolie, blått blæk
Beskyttelseslag: Polyethylenterephthalatfolie (silikonebehandlet)

***Fentanyl-ratiopharm*s udseende og pakningstørrelse**

Fentanyl-ratiopharm er et gennemsigtigt depotplaster med et klæbemiddel på bagsiden, så det kan klæbes fast på huden. Depotplastrene er forsynet med blått tryk til angivelse af styrken.

Fentanyl-ratiopharm fås i pakninger à 3, 5, 10 eller 20 depotplastre.

Ikke alle pakningstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen og fremstiller

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

Indehaveren af markedsføringstilladelsen

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

{Navn og adresse}

{tlf}

{fax}

{email}

Fremstiller

Merckle GmbH

Ludwig-Merkle-Str. 3
D-89143 Blaubeuren
Tyskland

Dette lægemiddel er godkendt i EEAs medlemslande under følgende navne:

DE/H/0740/03/MR

Frankrig	Fentanyl-ratio 75 µg/h, dispositif transdermique
Holland	Fentanyl ratiopharm 75, pleister voor transdermaal gebruik 75 µg/uur
Spanien	Fentanilo Matrix ratiomed 75 microgramos/h parches transdérmicos EFG
Storbritannien	Ribofen 75 microgram/hr Transdermal patch
Tyskland	Fentanyl-ratiopharm 75 µg/h TTS
Østrig	Fenturogenox 75 µg/h - transdermales Matrixpflaster

Denne indlægsseddel blev senest godkendt den { MM/ÅÅÅÅ }

[Udfyldes nationalt]

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

Fentanyl-ratiopharm 100 µg/h TTS og andre berørte navne (se Vedlæg I)

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

fentanyl

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at bruge medicinen.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret *Fentanyl-ratiopharm* til Dem personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. *Fentanyl-ratiopharm*s virkning og hvad De skal bruge det til
2. Det skal De vide, før De begynder at bruge *Fentanyl-ratiopharm*
3. Sådan skal De bruge *Fentanyl-ratiopharm*
4. Bivirkninger
5. Sådan opbevarer De *Fentanyl-ratiopharm*
6. Yderligere oplysninger

1. FENTANYL-RATIOPHARMS VIRKNING OG HVAD DE SKAL BRUGE DET TIL

Fentanyl hører til en gruppe af stærke smertestillende midler, der hedder opioider. Det smertestillende middel fentanyl overføres langsomt fra plasteret gennem huden til kroppen.

Fentanyl-ratiopharm anvendes til behandling af svære og langvarige smerter, der kun kan lindres tilstrækkeligt med stærke smertestillende midler.

2. DET SKAL DE VIDE, FØR DE BEGYNDER AT BRUGE FENTANYL-RATIOPHARM

Brug ikke *Fentanyl-ratiopharm*

- hvis De er overfølsom (allergisk) over for fentanyl eller et af de øvrige indholdsstoffer.
- hvis De har smerter, som kun varer ved i kort tid, f.eks. efter en operation.
- hvis Deres centralnervesystem er alvorligt svækket, for eksempel på grund af en hjerneskade.

Vær ekstra forsigtig med at bruge *Fentanyl-ratiopharm*

ADVARSEL:

Fentanyl-ratiopharm er et lægemiddel, der kan være livsfarligt for børn.

Dette gælder også for brugte depotplastre.

Vær opmærksom på, at udformningen af lægemidlet kan være fristende for et barn.

Fentanyl-ratiopharm kan have livstruende bivirkninger hos personer, der ikke regelmæssigt får opioider på recept.

Før De begynder at bruge *Fentanyl-ratiopharm*, skal De fortælle det til Deres læge, hvis De har en af følgende sygdomme. De indebærer en større risiko for bivirkninger, og lægen vil måske give Dem en lavere dosis fentanyl.

- astma, åndedrætsbesvær eller anden lungesygdom
- lavt blodtryk

- nedsat leverfunktion
- nedsat nyrefunktion
- hvis De har haft hovedet beskadiget, hjernesvulst, symptomer på øget tryk i kraniet (f.eks. hovedpine, synsforstyrrelser), forandringer i bevidsthedsniveau (hvor vågen man er), bevidstløshed eller koma
- langsom uregelmæssig hjertebanken (bradyarytmi)
- myasthenia gravis (en sygdom, der medfører muskeltræthed og -svækkelse)

De bør fortælle det til Deres læge, hvis De får feber under behandlingen, da forhøjet kropstemperatur kan bevirke, at for meget medicin passerer gennem huden. Af samme grund skal De passe på, at plasteret på huden ikke udsættes for direkte varme fra elektriske tæpper, varmedunke, sauna, solarium eller varme bade. Udendørs ophold i solen er tilladt, men Deres påklædning skal holde plasteret tildækket på varme sommerdage.

Der kan opstå tilvæning og fysisk eller psykologisk afhængighed, hvis De bruger *Fentanyl-ratiopharm* i længere tid. Det ses dog sjældent under behandling af smerter, der skyldes kræft.

Hvis De er oppe i årene eller i meget dårlig fysisk form (kakektisk), vil lægen følge Dem nøje, da det kan være nødvendigt at give Dem en lavere dosis.

Plastrene må ikke klippes over, da kvalitet, virkning og sikkerhed af mindre stykker ikke kendes.

Børn

Fentanyl-ratiopharm bør ikke anvendes til børn under 12 år, da der kun er begrænset erfaring med behandling af børn. Der kan dog gøres en undtagelse, hvis lægen udtrykkeligt har ordineret *Fentanyl-ratiopharm*.

Brug af anden medicin

Fortæl det til lægen, hvis De får barbiturater (medicin mod søvnforstyrrelser), buprenorphin, nalbuphin eller pentazocin (andre stærke smertestillende midler). De bør ikke anvende disse midler sammen med *Fentanyl-ratiopharm*.

Hvis De samtidig tager medicin, der påvirker hjernens funktion, har De en større sandsynlighed for at få bivirkninger, især åndedrætsbesvær. Det gælder for eksempel for:

- medicin til behandling af angst (beroligende midler)
- medicin til behandling af depression (antidepressiva)
- medicin til behandling af psykiske forstyrrelser (antipsykotika)
- bedøvelsesmidler. Hvis De står for at skulle bedøves, bør De fortælle lægen eller tandlægen, at De får *Fentanyl-ratiopharm*
- medicin mod søvnforstyrrelser (hypnotika, sedativa)
- medicin til behandling af allergi eller transportsyge (antihistaminer/antiemetika)
- andre stærkt virkende smertestillende midler (opioider)
- alkohol

De må ikke tage de nedenfor nævnte lægemidler samtidig med, at De får *Fentanyl-ratiopharm*, med mindre De er under nøje lægetilsyn.

Disse midler kan øge virkninger og bivirkninger af *Fentanyl-ratiopharm*.

Det gælder for eksempel for:

- ritonavir (til behandling af AIDS)
- ketoconazol, itraconazol (til behandling af svamp)
- diltiazem (til behandling af hjertesygdom)
- cimetidin (til behandling af mave-tarmsygdom)
- makrolidantibiotika (til behandling af infektioner)

Fortæl det til lægen, hvis De får MAO-hæmmere (gruppe af midler mod depression, f.eks. moclobemid mod depression eller selegilin mod Parkinsons sygdom) eller har fået sådanne midler inden for de seneste 14 dage. De må ikke anvende disse lægemidler sammen med *Fentanyl-ratiopharm*, da det kan øge deres giftige virkning (toksicitet).

Fortæl det altid til lægen eller apoteket, hvis De bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Brug af *Fentanyl-ratiopharm* sammen med mad og drikke

Samtidig brug af *Fentanyl-ratiopharm* og alkoholiske drikke øger risikoen for svære bivirkninger og kan give åndedrætsbesvær, blodtryksfald, kraftig bedøvelse og koma.

Graviditet og amning

Spørg Deres læge eller apotek til råds, før De bruger nogen form for medicin.

Brug af *Fentanyl-ratiopharm* under fødslen (inklusive kejsersnit) frarådes, da fentanyl passerer moderkagen og kan medføre åndedrætsbesvær hos det nyfødte barn. Tal med Deres læge, hvis De bliver gravid under behandlingen med *Fentanyl ratiopharm depotplaster*. *Fentanyl ratiopharm depotplaster* må ikke anvendes under graviditet og amning, med mindre det er klart nødvendigt. Sikker brug hos gravide kvinder er ikke fastlagt. Fentanyl bliver udskilt i modermælk og kan give bivirkninger hos brystbarnet såsom sedation og svækket åndedræt. Modermælk bør kasseres, hvis den er produceret under behandlingen eller inden for 72 timer efter fjernelse af det sidste plaster.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Fentanyl ratiopharm depotplaster har en væsentlig indflydelse på evnen til at føre bil eller betjene maskiner. Dette gælder især i begyndelsen af behandlingen, ved hver dosisændring samt i forbindelse med alkohol eller sedativa. Hvis De har anvendt samme dosis *Fentanyl-ratiopharm* i længere tid, kan lægen give Dem grønt lys til at køre bil og betjene farlige maskiner. Undgå bilkørsel eller maskinbetjening, mens De tager *Fentanyl-ratiopharm*, indtil lægen har udtalt, at det er i orden.

3. SÅDAN SKAL DE BRUGE FENTANYL-RATIOPHARM

Tag altid *Fentanyl-ratiopharm* nøjagtigt efter lægens anvisning. Er De i tvivl så spørg lægen eller apoteket.

Det er op til lægen at vælge den styrke *Fentanyl-ratiopharm*, der passer bedst til Dem, Lægen baserer sit skøn på styrken af Deres smerter, Deres almentilstand og den type smertebehandling, som De hidtil har fået.

Det kan være nødvendigt at tilpasse plasterets styrke eller antallet af plastre til Deres reaktion.

Virkingen indtræffer i løbet af et døgn efter, at det første plaster sættes på, og plasterets virkning aftager gradvist, efter at det er fjernet. Ændring eller stop i behandlingen bør kun ske i samråd med lægen.

Virkingen af det første plaster indtræffer langsomt og kan vare op til et døgn. Derfor vil lægen måske give Dem ekstra smertemedicin, indtil Deres fentanyl depotplaster opnår sin fulde virkning. Derefter skulle *Fentanyl-ratiopharm* give løbende smertelindring, og De skulle kunne holde op med at tage ekstra smertemedicin. Det er dog muligt, at De af og til får behov for ekstra smertemedicin.

Sådan anbringes *Fentanyl ratiopharm depotplaster*

- Find et jævnt, ubestrålet område på overkroppen eller overarmen, hvor huden er fri for hår, småsår, knopper eller andre uregelmæssigheder. Området må ikke være bestrålet i forbindelse med strålebehandling.

- Eventuel behåring fjernes med en saks. Hårene må ikke barberes af, da det irriterer huden. Huden kan evt. vaskes med vand. Brug ikke sæbe, olie, lotion, alkohol eller andre rensedmidler, der kunne irritere huden. Huden skal være helt tør, før plasteret anbringes.
- Plasteret skal sættes på umiddelbart efter, at pakningen åbnes. Når beskyttelseslaget er fjernet, anbringes plasteret ved at trykke det fast mod huden med håndfladen i ca. 30 sekunder for at sikre, at plasteret klæber godt fast til huden. Vær særlig opmærksom på, om plasteret klæber ordentligt fast ved kanterne.
- Normalt skal et fentanyl depotplaster sidde på i 72 timer (3 døgn). På den ydre emballage kan De skrive dato og tidspunkt for, hvornår De tog plasteret på. Det kan være en hjælp til at huske, hvornår plasteret skal skiftes.
- Stedet, hvor plasteret anbringes, må ikke udsættes for varme fra ydre varmekilder (se "Vær særlig forsigtig med at anvende *Fentanyl-ratiopharm*").
- Da ydersiden af depotplasteret er beskyttet af vandtæt folie, kan patienten have det på i brusebad.
- Hos børn anbringes plasteret fortrinsvis øverst på ryggen, så det bliver sværest muligt for barnet at fjerne plasteret.

Sådan skiftes depotplasteret

- Fjern plasteret, når der er gået den tid, lægen har angivet. I de fleste tilfælde skal der gå 72 timer (3 døgn), men hos nogle patienter 48 timer (2 døgn). Sædvanligvis går plasteret ikke løs af sig selv. Hvis der er spor af plasteret på huden, efter at det er taget af, kan de fjernes med rigeligt vand og sæbe.
- Fold det brugte plaster sammen på midten, så kanterne med klæbemiddel klistrer sammen. De brugte plastre lægges tilbage i yderemballagen og bortskaffes eller indleveres om muligt på apoteket.
- Anbring et nyt plaster på samme måde som beskrevet ovenfor, men på et andet område af huden. Der bør gå mindst 7 dage, før samme område af huden anvendes igen.

Hvis De har brugt for mange *Fentanyl-ratiopharm depotplastre*

Hvis De har sat flere plastre på, end lægen har foreskrevet, skal De fjerne plastrerne og kontakte lægen eller hospitalet, så de kan bedømme risikoen.

Det mest almindelige tegn på en overdosis er besvær med at trække vejret. Symptomerne viser sig ved, at personen trækker vejret unormalt langsomt eller dårligt. Hvis dette forekommer, skal De fjerne plastrerne og omgående tilkalde lægen. Mens De venter på lægen, skal De holde personen vågen ved at tale til vedkommende og af og til ruske i ham eller hende.

Andre symptomer på en overdosis er sløvhed, lav kropstemperatur, langsom hjerterytme, nedsat muskelspænding, dyb bedøvelse, tab af muskelkoordination (problemer med at kontrollere muskelbevægelser), sammentrækning af pupillerne og kramper.

Hvis De har glemt at bruge *Fentanyl-ratiopharm*

De må under ingen omstændigheder bruge en dobbeltdosis som erstatning for det glemte plaster. Plasteret skal skiftes på samme tid af dagen hver tredje dag (efter 72 timer), med mindre lægen har givet andre anvisninger. Hvis De glemmer at skifte plasteret, skal De gøre det, så snart De kommer i tanke om det. Hvis De er meget længe om at skifte plasteret, bør De konsultere lægen, da De muligvis vil få behov for ekstra smertelindring.

Hvis De holder op med at bruge *Fentanyl-ratiopharm*

Hvis De ønsker at afbryde eller stoppe behandlingen, skal De først tale med Deres læge om, hvorfor De vil holde op, og hvordan De kan blive behandlet fremover.

Langvarig brug af *Fentanyl-ratiopharm* kan give fysisk afhængighed. De kan blive utilpas, hvis De stopper brugen af plastrerne.

Da risikoen for abstinenssymptomer er større, når behandlingen stoppes brat, må De aldrig selv stoppe behandlingen med *Fentanyl-ratiopharm*, men altid først konsultere lægen.

Spørg lægen eller apoteket, hvis der er noget, De er i tvivl om eller følger Dem usikker på.

4. BIVIRKNINGER

Fentanyl-ratiopharm kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Bivirkningerne opdeles efter hyppighed:

Meget almindelige	<i>hos flere end 1 ud af 10 patienter</i>
Almindelige	<i>hos færre end 1 ud af 10, men flere end 1 ud af 100 patienter</i>
Ikke almindelige	<i>hos færre end 1 ud af 100, men flere end 1 ud af 1000 patienter</i>
Sjældne	<i>hos færre end 1 ud af 1000, men flere end 1 ud af 10.000 patienter</i>
Meget sjældne	<i>hos færre end 1 ud af 10.000 patienter, inklusive enkeltstående rapporter</i>

Hvis De får en af de følgende alvorlige, meget sjældne bivirkninger, skal De afbryde behandlingen og omgående kontakte Deres læge eller tage på hospitalet: alvorlig respirationsdepression (svær åndenød, hvæsende åndedræt) eller fuldstændig blokering af fordøjelseskanalen (krampagtige smerter, opkastning, luft i maven (flatulens)).

Andre bivirkninger

- Meget almindelige:** Bevidsthedssvækkelse, hovedpine, svimmelhed, kvalme, opkastning, forstoppelse, svedudbrud, kløe. Kløen går normalt væk i løbet af et døgn tid, når plasteret tages af.
- Almindelige:** Usædvanlig sløvhed eller træthed (nedsættende virkning på hjernefunktionen), nervøsitet, manglende appetit, mundtørhed, mavesmerter, hudreaktioner ved applikationsstedet.
- Ikke almindelige:** Usædvanlig opstemthed, hukommelsestab, søvnbesvær, hallucinationer, ophidselse, skælven, føleforstyrrelser, taleforstyrrelser, sænkning eller stigning i blodtryk og hjertefrekvens, åndenød, vandladningsbesvær, diaré, udslæt, rødmen (erytem). Udslæt og rødmen går normalt væk i løbet af et døgn tid, når plasteret tages af.
- Sjældne:** Uregelmæssig hjerterytme (rytmeforstyrrelser), udvidede blodkar, hikke, vandophobning i væv, kuldefornemmelse.
- Meget sjældne:** Omfattende og akutte allergiske reaktioner med blodtryksfald og/eller åndedrætsbesvær (anafylaktiske reaktioner), vrangforestillinger, ophidselse, nedsat fysisk styrke, depression, angst, konfusion, seksuelle forstyrrelser, abstinenssymptomer, koordinationsforstyrrelser, epileptiske anfald (inklusive kloniske og tonisk-kloniske krampeanfald), nedsat synsstyrke, svækket åndedræt (respirationsdepression), respirationsstop (apnø), smertefuld oppustethed, tarmforstoppelse, smerter i urinblæren, nedsat vandladning (nedsat urinudskillelse).

Hvis De har brugt *Fentanyl-ratiopharm* i nogen tid, kan De opleve, at virkningen af depotplasterne aftager, og De får behov for dosistilpasning (der kan opstå tolerance).

Der kan også opstå fysisk afhængighed, og De kan få abstinenssymptomer, hvis De pludselig holder op med at anvende depotplasterne. Abstinenssymptomer kan bestå i kvalme, opkastning, diaré og kuldegysninger.

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

5. SÅDAN OPBEVARER DE *FENTANYL-RATIOPHARM*

Opbevares utilgængeligt for børn – også efter brug. Efter brug vil der stadig være store mængder af det aktive stof tilbage i plastrene.

Brug ikke *Fentanyl-ratiopharm* efter den udløbsdato, der står på pakningen. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares over 25 °C.

Af sikkerheds- og miljøsyn skal brugte depotplastre og depotplastre, der har overskredet udløbsdatoen, kasseres eller indleveres på apoteket til bortskaffelse. Efter brug foldes plastrene sammen på midten med klæbefladerne mod hinanden. De brugte plastre lægges tilbage i yderemballagen og bortskaffes eller indleveres om muligt på apoteket.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

***Fentanyl-ratiopharm* indeholder:**

- Aktivt stof: fentanyl.
1 depotplaster frigiver 100 mg fentanyl i timen. 1 plaster på 30 cm² indeholder 16,5 mg fentanyl.
- Øvrige indholdsstoffer:
Klæbelag: Klæbelag af polyacrylat
Bagsidefolie: Polypropylenfolie, blått blæk
Beskyttelseslag: Polyethylenterephthalatfolie (silikonebehandlet)

***Fentanyl-ratiopharm*s udseende og pakningstørrelse**

Fentanyl-ratiopharm er et gennemsigtigt depotplaster med et klæbemiddel på bagsiden, så det kan klæbes fast på huden. Depotplastrene er forsynet med blått tryk til angivelse af styrken.

Fentanyl-ratiopharm fås i pakninger à 3, 5, 10 eller 20 depotplastre.

Ikke alle pakningstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen og fremstiller

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

Indehaveren af markedsføringstilladelsen

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

{Navn og adresse}

{tlf}

{fax}

{email}

Fremstiller

Merckle GmbH

Ludwig-Merkle-Str. 3
D-89143 Blaubeuren
Tyskland

Dette lægemiddel er godkendt i EEAs medlemslande under følgende navne:

DE/H/0740/04/MR

Frankrig	Fentanyl-ratio 100µg/h, dispositif transdermique
Holland	Fentanyl ratiopharm 100, pleister voor transdermaal gebruik 100 µg/uur
Spanien	Fentanilo Matrix ratiomed 100microgramos/h parches transdérmicos EFG
Storbritannien	Ribofen 100 microgram/hr Transdermal patch
Tyskland	Fentanyl-ratiopharm 100µg/h TTS
Østrig	Fenturogenox 100 µg/h - transdermales Matrixpflaster

Denne indlægsseddel blev senest godkendt den { MM/ÅÅÅÅ }

[Udfyldes nationalt]