

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Menasu 100 mikrogramů sublingvální tablety
Menasu 200 mikrogramů sublingvální tablety
Menasu 400 mikrogramů sublingvální tablety
Menasu 800 mikrogramů sublingvální tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna sublingvální tableta obsahuje:

157 mikrogramů fentanyl-citrátu odpovídající 100 mikrogramů fentanylu
314 mikrogramů fentanyl-citrátu odpovídající 200 mikrogramů fentanylu
628 mikrogramů fentanyl-citrátu odpovídající 400 mikrogramů fentanylu
1257 mikrogramů fentanyl-citrátu odpovídající 800 mikrogramů fentanylu

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Sublingvální tableta

Sublingvální tableta o síle 100 mikrogramů je 6 mm velká bílá kulatá tableta
Sublingvální tableta o síle 200 mikrogramů je 7 x 5 mm velká bílá oválná tableta
Sublingvální tableta o síle 400 mikrogramů je 9 x 7 mm velká bílá kosočtvercová tableta
Sublingvální tableta o síle 800 mikrogramů je 10 x 6 mm velká bílá tableta ve tvaru tobolky

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Zvládnutí průlomové bolesti u dospělých pacientů užívajících opioidy kvůli chronické bolesti vyvolané nádorem. Průlomová bolest je přechodnou exacerbací jinak kontrolované chronické bolesti.

4.2 Dávkování a způsob podání

Menasu lze podávat pouze pacientům, kteří jsou považováni za tolerantní vůči své opioidní terapii chronické nádorové bolesti. Pacienty lze považovat za tolerantní, pokud užívají nejméně 60 mg perorálního morfinu denně, nejméně 25 mikrogramů transdermálního fentanylu za hodinu, nejméně 30 mg oxykodonu denně, nejméně 8 mg hydromorfonu perorálně denně nebo analgeticky ekvivalentní dávku jiného opioidu po dobu jednoho týdne nebo déle.

Způsob podání:

Menasu sublingvální tablety se podávají přímo pod jazyk, a to co nehlouběji. Tablety není vhodné polykat; je nutno je ponechat pod jazykem do úplného rozpuštění bez kousání nebo cucání. Pacienti mají být upozorněni, aby nejedli a nepili, dokud se sublingvální tableta zcela nerozpustí.

U pacientů, kteří mají sucho v ústech, lze sliznici před užitím přípravku Menasu zvlhčit vodou.

Titrace dávky:

Cílem titrace dávkování je zjistit optimální udržovací dávku pro pokračující léčbu epizod průlomové bolesti. Tato optimální dávka má poskytnout adekvátní analgezii s přijatelnou hladinou nežádoucích účinků.

Optimální dávku přípravku Menasu stanovte titrací směrem nahoru, dle individuálních potřeb pacienta. K dispozici je několik dávek k použití během titrační fáze. Jako počáteční dávku přípravku Menasu použijte 100 mikrogramů, a titrujte nahoru podle potřeby a možností různých lékových sil.

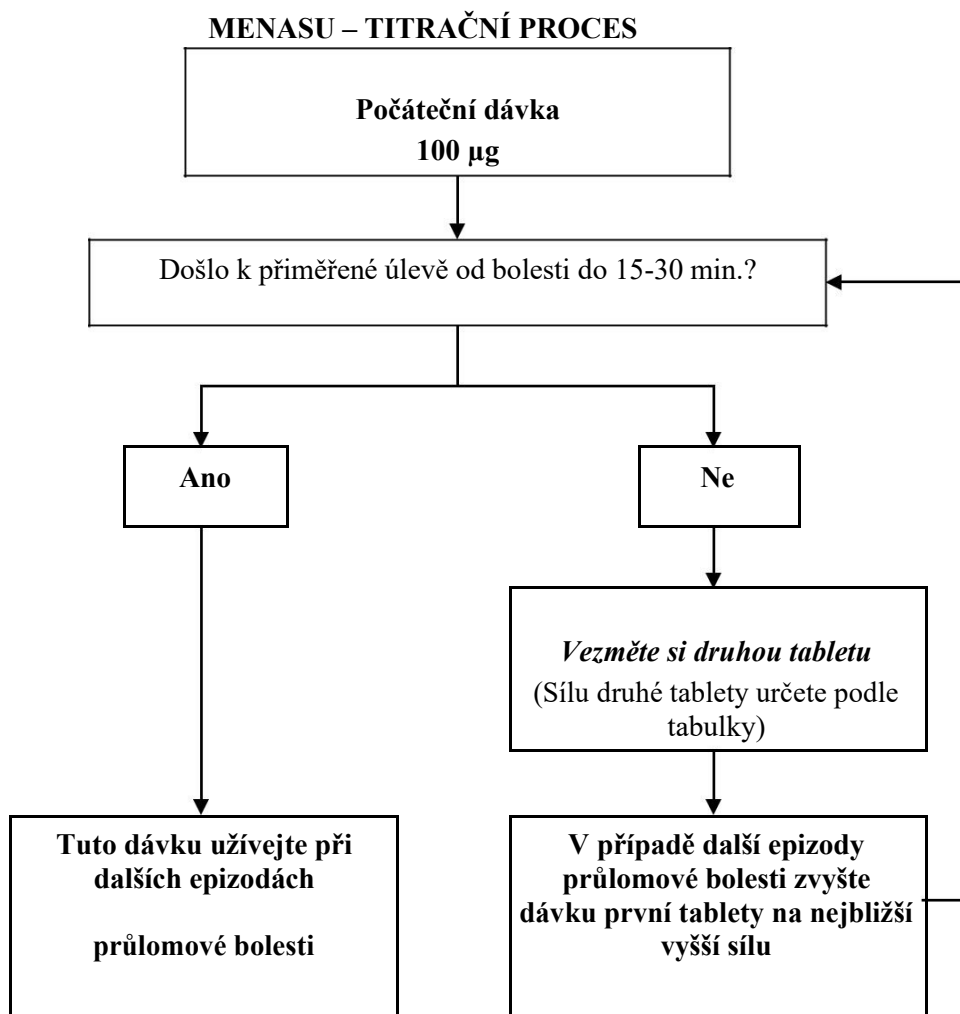
Pacienti mají být pečlivě sledováni, dokud není dosaženo optimální dávky.

Přechod z jiných fentanylových přípravků na Menasu se vzhledem k různým absorpčním profilům nesmí provést v dávce 1:1. Pokud pacienti přecházejí z jiných fentanylových přípravků, je nutná nová titrace dávky přípravku Menasu.

Při titraci doporučujeme následující dávkový režim, lékař však vždy musí vzít v úvahu klinické potřeby pacienta, jeho věk a přidružená onemocnění.

Všichni pacienti musí terapii zahájit jedinou 100mikrogramů sublingvální tabletou. Pokud se do 15-30 minut od podání jediné tablety nedostaví přiměřená analgezie, lze podat doplňkovou (druhou) 100 µg tabletu. Pokud se do 15-30 minut od podání první dávky nedostaví přiměřená analgezie, je třeba zvážit při příští epizodě průlomové bolesti zvýšení dávky na následující vyšší lékovou sílu (viz následující schéma).

Zvyšování dávek musí pokračovat v krocích, dokud není zajištěna přiměřená analgezie s nežádoucími účinky, které lze tolerovat. V dávkách 400 mikrogramů a vyšších je vhodné nahradit u dodatečné (druhé) tablety sílu 100 mikrogramů za 200 mikrogramů. Viz následující schéma. Při jedné epizodě průlomové bolesti během titrační fáze nepodávejte více než dvě (2) dávky.



Síla (v mikrogramech) první sublingvální tablety při epizodě průlomové bolesti	Síla (v mikrogramech) dodatečné (druhé) sublingvální tablety k užití (v případě potřeby) 15-30 minut po první tabletě
100	100
200	100
300	100
400	200
600	200
800	-

Pokud je adekvátní analgezie dosaženo vyšší dávkou, ale nežádoucí účinky nejsou přijatelné, lze podávat kompromisní dávku (tam, kde je to zapotřebí, lze použít 100 mikrogramovou tabletu).

Během titrace dávky je možné pacienty poučit, aby pro jakoukoli jednotlivou dávku užívali násobky tablet s obsahem 100 mikrogramů a/nebo 200 mikrogramů. Najednou se nesmí užít víc než čtyři (4) tablety.

Účinnost a bezpečnost dávek vyšších než 800 mikrogramů nebyly v klinických studiích u pacientů hodnoceny.

K minimalizaci rizika nežádoucích účinků souvisejících s opioidy a k určení správné dávky je nutné, aby pacienty během titrace zdravotník pečlivě sledoval.

Během titrace mají pacienti počkat s léčbou další epizody průlomové bolesti přípravkem Menasu alespoň 2 hodiny.

Udržovací terapie:

Jakmile je stanovena vhodná dávka (i více než jedna tableta), pacienta je třeba na této dávce udržovat a omezit spotřebu na maximálně čtyři dávky přípravku Menasu denně.

Během udržovací fáze mají pacienti počkat s léčbou další epizody průlomové bolesti přípravkem Menasu alespoň 2 hodiny.

Dodatečná úprava dávky:

Pokud se odezva (analgezie nebo nežádoucí účinky) na vytitrovanou dávku přípravku Menasu výrazně změní, bude možná třeba dávku upravit a zajistit tak optimální dávku.

Pokud má pacient více než čtyři epizody průlomové bolesti denně více než čtyři po sobě jdoucí dny, přehodnoťte dávku dlouhodobě působícího opioidu podávaného proti chronické bolesti. Pokud se typ nebo dávka dlouhodobě působícího opioidu změní, přehodnoťte dávku přípravku Menasu a vytitrujte optimální dávku znovu podle potřeby pacienta.

Při absenci adekvátní kontroly bolesti je nutné vzít v úvahu možnost hyperalgie, tolerance a progresu základního onemocnění (viz bod 4.4).

Na opakované titrace libovolného analgetika musí vždy dohlížet zdravotník.

Délka a cíle léčby

Před zahájením léčby přípravkem Menasu je třeba se společně s pacientem dohodnout na strategii léčby, včetně délky léčby a jejích cílů a plánu ukončení léčby, v souladu s pokyny pro léčbu bolesti. V průběhu léčby mají být lékař a pacient často v kontaktu, aby bylo možné vyhodnotit, zda je nutné pokračovat v léčbě, zvážit přerušování léčby a v případě potřeby upravit dávkování. Při absenci adekvátní kontroly bolesti je třeba zvážit možnost hyperalgie, tolerance a progresu základního onemocnění (viz bod 4.4). Přípravek Menasu se nemá používat déle, než je nutné.

Vysazení léčby:

Pokud u pacienta již nedochází k epizodám akutních atak bolesti, přípravek Menasu je třeba ihned vysadit. Léčba přetrvávající základní bolesti má být zachována tak, jak je předepsána.

Pokud je potřeba vysadit veškerou léčbu opioidy, musí lékař pacienta pečlivě sledovat a řešit riziko náhlých příznaků z vysazení.

Použití u dětí a dospívajících:

Menasu se vzhledem k chybějícím údajům o bezpečnosti a účinnosti nesmí podávat pacientům do 18 let.

Použití u starších pacientů:

Titraci dávky je nutno provádět zvlášť pečlivě a pacienty pečlivě sledovat, zda nejeví známky fentanylové toxicity (viz bod 4.4).

Použití u pacientů s poruchou funkce ledvin a jater:

Pacienty s dysfunkcí ledvin nebo jater je během titrační fáze přípravku Menasu třeba pečlivě sledovat, zda nejeví známky fentanylové toxicity (viz bod 4.4).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Pacienti bez udržovací léčby opioidy, protože zde existuje zvýšené riziko respirační deprese.

Těžká respirační deprese nebo těžká obstrukce plic.

Léčba jiné akutní bolesti než bolesti průlomové.

Pacienti léčení přípravky obsahujícími natrium-oxybát.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Vzhledem k rizikům spojeným s náhodným požitím, nesprávným použitím a zneužitím, která zahrnují i fatální následky, je nutno pacienty a jejich pečovatele poučit, aby přípravek Menasu uchovávali na bezpečném a zajištěném místě, které není přístupné ostatním.

Pacienti a jejich pečovatelé musí být poučeni, že Menasu obsahuje léčivou látku v množství, které může u dětí vést k úmrtí, a že proto musí všechny tablety udržovat mimo dohled a dosah dětí.

Vzhledem k potenciálně závažným nežádoucím účinkům, které se při užívání opioidů typu přípravku Menasu mohou vyskytnout, je pacienty a jejich pečovatele třeba důrazně upozornit na důležitost správného užívání přípravku Menasu, a co dělat, pokud by se vyskytly příznaky předávkování.

Před zahájením terapie přípravkem Menasu je důležité stabilizovat užívání dlouhodobě působících opioidů.

Tolerance a porucha z užívání opioidů (zneužívání a závislost)

Po opakovaném podání opioidů, například přípravku Menasu, se může vyvinout tolerance a fyzická a/nebo psychická závislost.

Opakované používání přípravku Menasu může vést k poruše z užívání opioidů (Opioid Use Disorder, OUD). Vyšší dávka a delší trvání léčby opioidy může riziko vzniku OUD zvýšit. Zneužití nebo úmyslné nesprávné použití přípravku Menasu může mít za následek předávkování a/nebo úmrtí. U pacientů s osobní nebo rodinnou anamnézou (rodiče nebo sourozenci) zahrnující poruchy ze zneužívání návykové látky (včetně onemocnění z užívání alkoholu), u současných uživatelů tabáku nebo u pacientů s jinými poruchami duševního zdraví v osobní anamnéze (např. deprese, úzkost a poruchy osobnosti) je zvýšené riziko vývoje OUD.

Před zahájením léčby přípravkem Menasu a během léčby je třeba se s pacientem dohodnout na cílech léčby a plánu ukončení léčby (viz bod 4.2). Před léčbou a v jejím průběhu má být pacient rovněž

informován o rizicích a známkách OUD. Pokud se tyto známky objeví, pacienti mají být poučeni, že se musí obrátit na svého lékaře.

U pacientů bude zapotřebí sledovat známky snahy o získání další dávky léku (např. příliš časně žádosti o opakované předepsání). To se týká i kontroly souběžně užívaných opioidů a psychoaktivních léků (jako jsou benzodiazepiny). U pacientů se známkami a příznaky OUD se má zvážit konzultace s odborníkem na léčbu závislosti.

Respirační deprese

Stejně jako u všech opioidů také při užívání přípravku Menasu existuje riziko klinicky významné respirační deprese. Zvláštní opatrnosti je třeba během titrace přípravku Menasu u pacientů s chronickým obstrukčním plicním onemocněním nebo jinými potížemi, které zvyšují náchylnost k respirační depresi (například myasthenia gravis), protože by mohlo dojít k zesílení respirační deprese s možným respiračním selháním.

Zvýšený nitrolební tlak

Menasu podávejte s maximální opatrností pacientům se zvýšenou citlivostí na intrakraniální účinky hyperkapnie, například u pacientů se známkami zvýšeného nitrolebního tlaku, sníženého vědomí, kómatu nebo mozkového tumoru. U pacientů se zraněním hlavy mohou opioidy zakrýt klinické známky poranění. V takovém případě použijte tyto léky pouze v případě, že je to absolutně nezbytné.

Hyperalgezie

Stejně jako u jiných opioidů je třeba v případě nedostatečné kontroly bolesti v reakci na zvýšenou dávku fentanylu vzít v úvahu možnost hyperalgezie navozené opioidy. Může být indikováno snížení dávky, ukončení léčby fentanylem nebo přehodnocení léčby.

Srdeční onemocnění

Fentanyl může způsobit bradykardii. Fentanyl se má proto používat s opatrností u pacientů s předchozími nebo stávajícími bradyarytmiemi.

Starší, kachetičtí nebo oslabení pacienti

Údaje z intravenózních studií s fentanylem naznačují, že u starších pacientů může být snížena clearance a prodloužen poločas eliminace, a že mohou být citlivější na léčivou látku než mladší pacienti. U starších, kachetických a oslabených pacientů je třeba pečlivě sledovat, zda se neobjeví známky toxicity fentanylu, a v případě potřeby snížit dávku.

Porucha funkce jater nebo ledvin

Menasu podávejte opatrně pacientům s dysfunkcí jater nebo ledvin, zvláště během titrační fáze. Použití přípravku Menasu u pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin může zvýšit biologickou dostupnost fentanylu a snížit jeho systémovou clearance, což může následně vést k akumulaci a zvýšeným a prodlouženým účinkům opioidu.

Hypovolemie a hypotenze

Při léčbě pacientů s hypovolemií a hypotenzí postupujte opatrně.

Použití u pacientů s poraněním úst nebo mukozitidou

Menasu nebyl studován u pacientů s poraněním úst nebo mukozitidou. U takových pacientů může hrozit riziko zvýšené systémové expozice léku, proto se během titrace dávky doporučuje maximální opatrnost.

Vysazení přípravku Menasu

Pokud je užívání přípravku Menasu zastaveno, nemělo by to mít žádné zjevné následky. Možné příznaky z vysazení jsou však úzkost, třes, pocení, bledost, nauzea a zvracení.

Serotoninový syndrom

Opatrnost se doporučuje při současném podávání přípravku Menasu s léčivými přípravky, které ovlivňují serotonergní neurotransmiterové systémy.

K vývoji potenciálně život ohrožujícího serotoninového syndromu může dojít při současném užití se serotonergními léčivými přípravky, jako jsou selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu

(SSRI) a inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a norepinefrinu (SNRI) a s léčivými přípravky, které narušují metabolismus serotoninu (včetně inhibitorů monoaminoxidázy [IMAO]). K tomu může dojít v rámci doporučeného dávkování.

Serotoninový syndrom může zahrnovat změny duševního stavu (např. agitovanost, halucinace, kóma), autonomní nestabilitu (např. tachykardie, kolísání krevního tlaku, hypertermie), neuromuskulární abnormality (např. hyperreflexie, porucha koordinace, rigidita), a/nebo gastrointestinální příznaky (např. nauzea, zvracení, průjem).

V případě podezření na serotoninový syndrom je nutno léčbu přípravkem Menasu ukončit.

Poruchy dýchání ve spánku

Opioidy mohou způsobovat poruchy dýchání spojené se spánkem včetně centrální spánkové apnoe (CSA) a hypoxie spojené se spánkem. Používání opioidů zvyšuje riziko výskytu CSA v závislosti na dávce. Je třeba zvážit snížení celkové dávky opioidů u pacientů, u nichž se projevuje CSA.

Riziko plynoucí ze současného užívání sedativ, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky

Současné užívání přípravku Menasu a sedativ, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky, může vést k sedaci, respirační depresi, kómatu a úmrtí. Vzhledem k těmto rizikům je současné předepisování těchto sedativ vyhrazeno pro pacienty, u nichž nejsou alternativní možnosti léčby. V případě rozhodnutí předepsat přípravek Menasu současně se sedativy, je nutné předepsat nejnižší účinnou dávku na nejkratší možnou dobu léčby.

Pacienty je nutné pečlivě sledovat kvůli možným známkám a příznakům respirační deprese a sedace. V této souvislosti se důrazně doporučuje informovat pacienty a jejich pečovatele, aby o těchto symptomech věděli (viz bod 4.5).

Přípravek Menasu obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Současné užívání léčivých přípravků obsahujících natrium-oxybát a fentanyl je kontraindikováno (viz bod 4.3). Léčbu natrium-oxybátem je třeba přerušit před započítím léčby přípravkem Menasu.

Fentanyl je metabolizován CYP3A4. Léčivé látky inhibující aktivitu CYP3A4, jako jsou makrolidová antibiotika (například erythromycin), azolové antifungální přípravky (například ketokonazol, itraconazol) nebo některé inhibitory proteáz (například ritonavir) mohou zvyšovat biologickou dostupnost fentanylu snížením jeho systémové clearance, a tak potenciálně zesílit nebo prodloužit účinky opioidu. Grapefruitový džus je také znám jako inhibitor CYP3A4. Současné podávání s látkami indukujícími aktivitu CYP3A4, jako jsou antimykobakteriální látky (např. rifampicin, rifabutin), antikonvulziva (např. karbamazepin, fenytoin a fenobarbital), rostlinné přípravky (např. třezalka tečkovaná, *Hypericum perforatum*), může snížit účinnost fentanylu. Induktory CYP3A4 vykazují účinek v závislosti na čase a může trvat minimálně 2 týdny, než dosáhnou maximálního účinku. Naopak po vysazení může trvat minimálně 2 týdny, než indukce CYP3A4 klesne. U pacientů, kteří ukončili léčbu induktory CYP3A4 nebo snížili jejich dávku, může být riziko zvýšené aktivity nebo toxicity fentanylu. Fentanyl se proto má používat u pacientům opatrně, pokud je podáván současně s inhibitory a/nebo induktory CYP3A4.

Současné užívání jiných látek tlumících činnost CNS, například jiných morfinových derivátů (analgetik a antitusik), celkových anestetik, myorelaxancií, sedativních antidepresiv, sedativních H1 antihistaminik, barbiturátů, anxiolytik (tj. benzodiazepinů), hypnotik, gabapentinoidů (gabapentin a pregabalin) antipsychotik, klonidinu a souvisejících látek může způsobit zvýšený tlumivý účinek na činnost CNS, zvýšit riziko vzniku sedace, respirační deprese, hypotenze, kómatu a úmrtí v důsledku aditivního tlumivého účinku na CNS. Je nutné omezit dávku a délku trvání jejich současného užívání (viz bod 4.4).

Alkohol zesiluje sedativní účinky morfinových analgetik, proto se při užívání přípravku Menasu nedoporučuje současné požívání alkoholických nápojů nebo užívání léčivých přípravků obsahujících alkohol.

Užívání přípravku Menasu se nedoporučuje u pacientů, kteří v uplynulých 14 dnech dostávali inhibitory monoaminoxidázy (IMAO), vzhledem k tomu, že při současném užívání těchto inhibitorů s opioidními analgetiky byla hlášena silná a nepředvídatelná potenciace analgetického účinku.

Není doporučeno současné užívání parciálních opioidních agonistů/antagonistů (např. buprenorfinu, nalbufinu, pentazocinu). Mají vysokou afinitu k opioidním receptorům s relativně nízkou vnitřní aktivitou, a proto působí zčásti antagonisticky proti analgetickému účinku fentanylu a u pacientů se závislostí na opioidech mohou navozovat příznaky z vysazení.

Serotonergní léky

Současné podávání fentanylu se serotonergní látkou, jako je selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), nebo inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a norepinefrinu (SNRI) nebo inhibitor monoaminoxidázy (IMAO), může zvýšit riziko serotoninového syndromu, což je potenciálně život ohrožující stav.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Bezpečnost použití fentanylu během těhotenství nebyla stanovena. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu s porušením fertility u potkanů (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Fentanyl se nemá během těhotenství podávat, pokud to není nezbytně nutné.

Dlouhodobá léčba během těhotenství může způsobit abstinenční příznaky u novorozence.

Fentanyl se nepoužívá během porodu (ani císařským řezem), protože prochází placentou a může způsobit respirační depresi u plodu či novorozence.

Kojení

Fentanyl přechází do mateřského mléka a u kojeného dítěte může působit sedativně nebo vyvolat respirační depresi. Kojící ženy nemají fentanyl užívat a kojení se má znovu zahájit nejdříve 5 dní po posledním podání fentanylu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

U přípravku Menasu nebyly provedeny studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

O opioidních analgetických je však známo, že mohou ovlivnit duševní nebo fyzické schopnosti k provádění potenciálně nebezpečných činností, například řízení vozidel nebo obsluhování strojů. Pacienti mají být upozorněni, že nemají řídit ani obsluhovat stroje, pokud se během léčby přípravkem Menasu objeví závrať, ospalost, nebo budou mít rozmazané nebo dvojité vidění.

4.8 Nežádoucí účinky

U přípravku Menasu lze očekávat nežádoucí účinky typické pro opioidy; tyto účinky při delším užívání přípravku slábnou. Nejzávažnějšími možnými nežádoucími účinky při užívání opioidů jsou respirační deprese (která může vést až k respirační zástavě), hypotenze a šok.

Klinické studie přípravku Menasu byly navrženy tak, aby zhodnotily bezpečnost a účinnost pacientů léčených kvůli průlomové bolesti nádorového původu; všichni pacienti užívali současně opioid z důvodu perzistentní bolesti, jako je morfin s prodlouženým uvolňováním, oxycodon s prodlouženým uvolňováním nebo transdermální fentanyl. Proto není možné definitivně oddělit účinky samotného přípravku Menasu.

Nejčastěji pozorované nežádoucí účinky přípravku Menasu zahrnují typické opioidní nežádoucí účinky, jako je nauzea, zácpa, somnolence a bolest hlavy.

Nežádoucí účinky přípravku Menasu a/nebo jiných přípravků obsahujících fentanyl shrnuté v tabulce: Následující nežádoucí účinky byly hlášeny při podávání přípravku Menasu a/nebo dalších přípravků obsahujících fentanyl během klinických studií a ze zkušeností po uvedení na trh.

Jsou uvedené podle tříd orgánových systémů a četnosti (velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/100$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit)). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinek podle četnosti			
	Velmi časté ($\geq 1/10$)	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivita	
Poruchy metabolismu a výživy			Anorexie Snížená chuť k jídlu	
Psychiatrické poruchy			Deprese Paranoia Stav zmatenosti Dezorientace Změny psychického stavu Úzkost Euforická nálada Dysforie Emoční labilita Porucha pozornosti Insomnie	Halucinace Závislost na léku (návyk) Zneužití léku Delirium
Poruchy nervového systému		Závrať Bolest hlavy Somnolence	Amnézie Parosmie Dysgeuzie Tremor Letargie Hypestezie Porucha spánku	Konvulze Snížený stupeň vědomí Ztráta vědomí
Poruchy oka			Rozmazané vidění	
Srdeční poruchy			Tachykardie Bradykardie	
Cévní poruchy			Hypotenze	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Dyspnoe	Orofaryngeální bolest Tlak v hrdle	Respirační deprese
Gastrointestinální poruchy	Nauzea	Stomatitida Zvracení Zápcha Sucho v ústech	Ulcerace v ústech Gingivální ulcerace Ulcerace na rtu Porucha vyprazdňování žaludku Bolest břicha Dyspepsie Žaludeční diskomfort Poruchy jazyka Aftózní stomatitida	Otok jazyka Průjem
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Hyperhidróza	Kožní léze Vyrážka Alergický pruritus Pruritus Noční pocení	Urtikarie

			Zvýšená tendence k tvorbě modřin	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			Artralgie Muskuloskeletální ztuhlost Ztuhlost kloubů	
Poruchy reprodukčního systému a prsu			Erektální dysfunkce	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Únava	Syndrom z vysazení* Astenie Malátnost	Zčervenání a návaly horka Periferní otok Pyrexie Abstinenční syndrom u novorozenců Léková tolerance
Poranění, otravy a procedurální komplikace			Náhodné předávkování	Pád

** u transmukózního fentanylu byly pozorovány příznaky z vysazení opioidů jako nauzea, zvracení, průjem, úzkost, zimnice, třes a pocení*

Popis vybraných nežádoucích účinků

Tolerance

Při opakovaném použití se může vyvinout tolerance.

Závislost na léku

Opakované používání přípravku Menasu může vést k závislosti na léku, a to i při terapeutických dávkách. Riziko závislosti na léku se může lišit v závislosti na individuálních rizikových faktorech pacienta, dávce a délce léčby opioidy (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Příznaky předávkování fentanylem jsou posílení jeho farmakologických účinků, z nichž nejzávažnější je vznik respirační deprese, která může vést až k respirační zástavě. Může se také vyskytnout kóma. Při předávkování fentanylem byla rovněž pozorována toxická leukoencefalopatie.

Bezprostřední opatření při předávkování opioidy zahrnují odstranění jakýchkoli zbytků sublingválních tablet přípravku Menasu z úst, fyzickou a verbální stimulaci pacienta a posouzení stupně vědomí. Je třeba zajistit a udržovat průchodnost dýchacích cest. Pokud to bude zapotřebí, je třeba zavést orofaryngeální vzduchovod nebo endotracheální kanylu, podávat kyslík a dle potřeby zahájit mechanickou ventilaci. Má být udržována přiměřená tělesná teplota a zajištěn parenterální příjem tekutin.

K léčbě náhodného předávkování u osob bez předchozí zkušenosti s opioidy má být tam, kde je to klinicky indikováno, použit naloxon nebo jiní antagonisté opioidů, a to v souladu se souhrnem údajů

o přípravku. Při dlouhodobé respirační depresi možná bude třeba podat další dávky antagonistů opioidů.

Používáte-li naloxon nebo jiné antagonisty opioidů k léčbě předávkování u pacientů užívajících opioidy, postupujte opatrně z důvodu možného zhoršení akutního syndromu z vysazení.

Pokud dojde k těžké nebo přetrvávající hypotenzi, mohlo by dojít k hypovolemii; v tom případě má být zajištěna vhodná terapie s parenterálním podáváním tekutin.

Při užívání fentanylu a jiných opioidů byl hlášen výskyt svalové rigidity, která komplikuje dýchání. V takové situaci možná bude nutná endotracheální intubace, asistovaná ventilace a podávání antagonistů opioidů a myorelaxancií.

V případě předávkování fentanylem byly pozorovány případy Cheyneova-Stokesova dýchání, zejména u pacientů se srdečním selháním v anamnéze.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

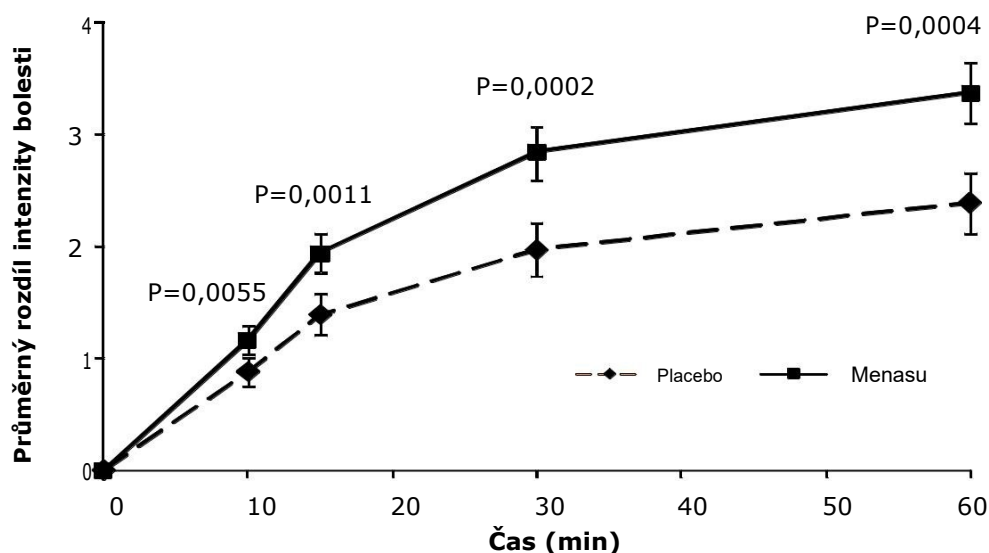
Farmakoterapeutická skupina: Analgetika; opioidy; deriváty fenylypiperidinu.
ATC kód: N02AB03.

Fentanyl je silné μ -opioidní analgetikum s rychlým nástupem analgezie a krátkodobým účinkem. Jako analgetikum je fentanyl přibližně 100x účinnější než morfin. Sekundární účinky fentanylu na centrální nervový systém (CNS), respirační a gastrointestinální funkce jsou typické pro opioidní analgetika a jsou považovány za účinky společné celé této třídy látek. Mohou zahrnovat respirační depresi, bradykardii, hypotermii, obstipaci, miózu, fyzickou závislost a euforii.

Analgetické účinky fentanylu souvisejí s hladinou léčivé látky v krvi; u pacientů bez předchozí zkušenosti s opioidy jsou minimální účinné sérové koncentrace fentanylu v rozmezí 0,3-1,2 ng/ml, zatímco hladina 10-20 ng/ml v krvi zajistí anestezii při operaci a těžkou respirační depresi.

U pacientů s chronickými bolestmi vyvolanými nádorem, kteří dostávali stabilní udržovací dávky opioidů, bylo pozorováno statisticky významné zlepšení intenzity bolesti při použití přípravku Menasu oproti placebo od 10. minuty po podání (viz graf 1 níže) s významně nižší potřebou záchranné analgetické terapie.

Graf 1: Průměrný rozdíl intenzity bolesti ($\pm$ SE) pro Menasu v porovnání s placebem (měřeno škálou dle Likerta 0-10)



Bezpečnost a účinnost přípravku Menasu byla ověřována u pacientů užívajících tento přípravek při nástupu epizody průlomové bolesti. Preventivní použití přípravku Menasu u předvídatelných epizod bolesti nebylo v klinických studiích ověřováno.

Fentanyl, stejně jako jiní agonisté μ -opioidních receptorů, způsobuje respirační depresi závislou na dávce. Toto riziko je vyšší u pacientů bez předchozí zkušenosti s opioidy než u osob trpících těžkými bolestmi nebo na chronické terapii opioidy. Dlouhodobá léčba opioidy obvykle vede k rozvoji tolerance k jejich sekundárním účinkům.

Opioidy sice obecně zvyšují tonus hladkého svalstva močových cest, výsledný vliv však kolísá, v některých případech vede k urgentnímu močení, v jiných naopak způsobuje problémy při močení.

Opioidy zvyšují tonus a tlumí propulzivní kontrakce hladkého svalstva gastrointestinálního traktu, což má za následek prodloužení transportu potravy v gastrointestinálním systému, a může být důvodem konstipačního účinku fentanylu.

Opioidy mohou ovlivňovat osu hypothalamus-hypofýza-nadledviny nebo -gonadální osu. Některé změny zahrnují zvýšení hladiny prolaktinu v séru a snížení hladin kortizolu a testosteronu v plasmě. Klinické známky a příznaky mohou být projevem těchto hormonálních změn.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Fentanyl je vysoce lipofilní látka velmi rychle absorbovaná ústní sliznicí a pomaleji gastrointestinálním traktem. Perorálně podávaný fentanyl prochází intenzivním metabolickým procesem při prvním průchodu játry a střevem.

Distribuce

Menasu je rychle rozpustná sublingvální tableta. K rychlé absorpci fentanylu dochází asi za 30 minut po podání přípravku Menasu. Absolutní biologická dostupnost přípravku Menasu byla spočítána na 54 %. Průměrné maximální plazmatické koncentrace fentanylu jsou v rozmezí 0,2 až 1,3 ng/ml (po podání 100 až 800 mikrogramů přípravku Menasu) a jsou dosaženy během 22,5 až 240 minut.

Asi 80-85 % fentanylu je vázáno na plazmatické proteiny, hlavně α 1-glykoprotein a v menším rozsahu i na albumin a lipoprotein. Distribuční objem fentanylu v ustáleném stavu činí asi 3-6 l/kg.

Biotransformace

Fentanyl je metabolizován hlavně prostřednictvím CYP3A4, a to na řadu farmakologicky neúčinných metabolitů, např. norfentanyl. Do 72 hodin po intravenózním podání je kolem 75 % dávky vyloučeno močí, nejčastěji jako metabolity, a méně než 10 % v nezměněné formě. Asi 9 % dávky se objevuje ve stolici, hlavně jako metabolity. Celková plazmatická clearance fentanylu činí asi 0,5 l/h/kg.

Eliminace

Po podání přípravku Menasu je hlavní poločas eliminace fentanylu asi 7 hodin (v rozsahu 3-12,5 hodin) a terminální poločas činí asi 20 hodin (rozsah 11,5-25 hodin).

Farmakokinetika přípravku Menasu je v rozmezí 100 až 800 mikrogramů úměrná dávce. Farmakokinetické studie prokázaly, že násobky tablet jsou ekvivalentní jednotlivým tabletám s ekvivalentní dávkou.

Porucha funkce ledvin/jater

Porucha funkce jater nebo ledvin může způsobit zvýšené sérové koncentrace. U starších, kachektických nebo jinak oslabených pacientů může být clearance fentanylu nižší, což může způsobit delší terminální poločas látky (viz body 4.2 a 4.4).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Údaje o farmakologické bezpečnosti a toxicitě po opakovaném podávání neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka, které by už nebylo popsáno v jiných bodech tohoto SmPC. Studie na zvířatech prokázaly sníženou fertilitu a zvýšenou mortalitu plodů potkanů. Teratogenní účinky však nebyly prokázány.

Testy mutagenity u bakterií a hlodavců přinesly negativní výsledky. Fentanyl, stejně jako jiné opioidy, vykazoval mutagenní účinky *in vitro* u savčích buněk. Mutagenní riziko při terapeutickém použití se zdá nepravděpodobné vzhledem k tomu, že se účinky projevily pouze při velmi vysokých koncentracích.

Studie kancerogenity (26týdenní dermální alternativní biologické zkoušky u Tg.AC transgenních myší, dvouletá studie subkutánní kancerogenity u potkanů) s fentanylem neodhalily žádná zjištění svědčící o onkogenním potenciálu. Hodnocení preparátů mozku ze studie kancerogenity u potkanů odhalilo mozkové léze u zvířat, kterým byly podávány vysoké dávky fentanylu-citrátu. Význam těchto nálezů pro člověka není známý.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

mannitol (E 421)
mikrokrytalická celulóza (E 460)
koloidní bezvodý oxid křemičitý (E 551)
sodná sůl kroskarmelosy (E 468)
magnesium-stearát (E 470b)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.
Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Menasu sublingvální tablety jsou baleny v dětských bezpečnostních Al blistrech (PA/Al/PVC) tepelně uzavřené s folií (Al/PET), uložené v krabici.

Menasu 100 je dostupný v krabici s 30 x 1 tabletou
Menasu 200 je dostupný v krabici s 30 x 1 tabletou
Menasu 400 je dostupný v krabici s 30 x 1 tabletou
Menasu 800 je dostupný v krabici s 30 x 1 tabletou

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Odpadní materiál musí být bezpečně zlikvidován. Pacientům a pečovatелům se má doporučit, aby veškerý nepoužitý přípravek vrátili do lékárny, kde bude zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

G.L. Pharma GmbH
Schlossplatz 1
8502 Lannach
Rakousko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Menasu 100 mikrogramů sublingvální tablety: 65/294/20-C
Menasu 200 mikrogramů sublingvální tablety: 65/295/20-C
Menasu 400 mikrogramů sublingvální tablety: 65/296/20-C
Menasu 800 mikrogramů sublingvální tablety: 65/297/20-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 2.11.2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

31. 1. 2024