

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Fentalis Akut 100 mikrogramů sublingvální tablety  
Fentalis Akut 200 mikrogramů sublingvální tablety  
Fentalis Akut 300 mikrogramů sublingvální tablety  
Fentalis Akut 400 mikrogramů sublingvální tablety  
Fentalis Akut 600 mikrogramů sublingvální tablety  
Fentalis Akut 800 mikrogramů sublingvální tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna sublingvální tableta obsahuje:

100 mikrogramů fentanylu (ve formě fentanyl-citrátu)  
200 mikrogramů fentanylu (ve formě fentanyl-citrátu)  
300 mikrogramů fentanylu (ve formě fentanyl-citrátu)  
400 mikrogramů fentanylu (ve formě fentanyl-citrátu)  
600 mikrogramů fentanylu (ve formě fentanyl-citrátu)  
800 mikrogramů fentanylu (ve formě fentanyl-citrátu)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Sublingvální tableta.

Sublingvální tableta o síle 100 mikrogramů je bílá, kulatá tableta o průměru 6 mm.

Sublingvální tableta o síle 200 mikrogramů je bílá, oválná tableta 7 x 4,5 mm.

Sublingvální tableta o síle 300 mikrogramů je bílá, trojúhelníková tableta 6,2 x 6,2 mm.

Sublingvální tableta o síle 400 mikrogramů je bílá, kosočtvercová tableta 8,5 x 6,5 mm.

Sublingvální tableta o síle 600 mikrogramů je bílá tableta ve tvaru D 8,5 x 6 mm.

Sublingvální tableta o síle 800 mikrogramů je bílá tableta ve tvaru tobolky 10 x 6 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Zvládání průlomové bolesti u dospělých pacientů užívajících opioidy k léčbě chronické bolesti vyvolané nádorem. Průlomová bolest je přechodnou exacerbací jinak kontrolované chronické bolesti.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Fentalis Akut lze podávat pouze pacientům, kteří jsou považováni za tolerantní vůči své opioidní terapii chronické nádorové bolesti. Pacienty lze považovat za tolerantní vůči opioidům, 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:

Sublingvální tablety přípravku Fentalis Akut se podávají přímo pod jazyk, a to co nejloužeji. Sublingvální tablety přípravku Fentalis Akut se nemají 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 Fentalis Akut zvlhčit vodou.

### Dávkování

#### *Titrace dávky:*

Cílem titrace dávky je zjistit optimální udržovací dávku pro dlouhodobou léčbu epizod průlomové bolesti. Tato optimální dávka má poskytnout adekvátní analgezii s přijatelnou hladinou nežádoucích reakcí.

Optimální dávka přípravku Fentalis Akut se stanovuje titrací směrem nahoru, dle individuálních potřeb pacienta. K dispozici je několik dávek k použití během titrační fáze. Jako počáteční dávka se použije 100 mikrogramů, a titruje se nahoru napříč rozpětím dostupných lékových sil.

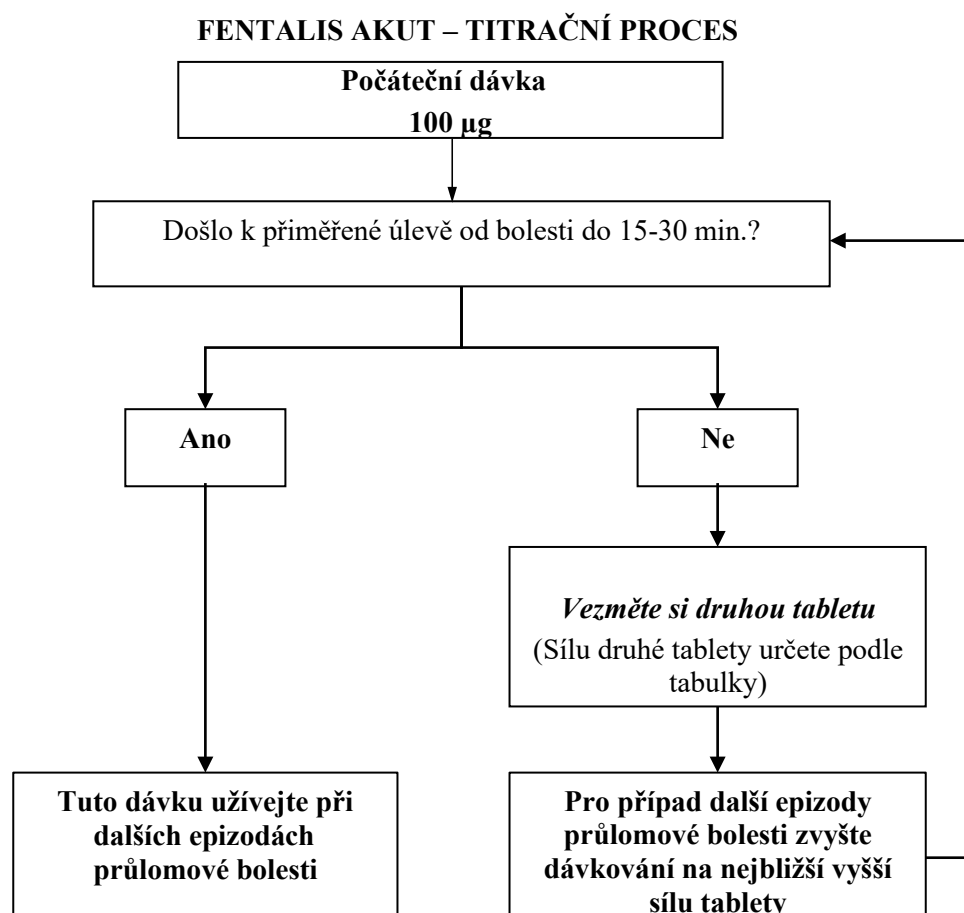
Pacienti mají být pečlivě sledováni, dokud není dosaženo optimální dávky.

Přechod z jiných přípravků obsahujících fentanyl na Fentalis Akut nelze provést v dávce 1:1, a to vzhledem k různým absorpčním profilům. Pokud pacienti přecházejí z jiných přípravků obsahujících fentanyl, je nutná nová titrace dávky s přípravkem Fentalis Akut.

Při titraci se doporučuje následující dávkový režim, lékař však vždy musí vzít v potaz klinické potřeby pacienta, věk a přidružená onemocnění.

Všichni pacienti musí terapii zahájit jedinou 100mikrogramovou sublingvální tabletou. Pokud se do 15-30 minut od podání jediné tablety nedostaví přiměřená analgezie, lze podat doplňkovou (druhou) 100mikrogramovou 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 jediné 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 přiměřené analgezie dosaženo při vyšší dávce, ale nežádoucí účinky nejsou přijatelné, lze podávat kompromisní sníženou dávku (tam, kde je to zapotřebí, lze použít 100mikrogramovou tabletu).

Během titrace dávky je možné pacienty poučit, aby pro jakoukoli jednotlivou dávku užívali násobky tablet s obsahem 100 mikrogramů a/nebo 200 mikrogramů. V jedné chvíli nesmí být užito více než čtyři (4) tablety.

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

K minimalizaci rizika nežádoucích reakcí na opioidy a k usnadnění detekce správné dávky je nutné, aby pacienti byli během titrace pečlivě sledováni odbornými zdravotnickými pracovníky.

Během titrace mají pacienti počkat s léčbou další epizody průlomové bolesti přípravkem Fentalis Akut 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 léku na maximálně čtyři dávky přípravku Fentalis Akut denně.

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

#### *Dodatečná úprava dávky*

Pokud se odezva (analgezie nebo nežádoucí účinky) na vytitrovanou dávku přípravku Fentalis Akut výrazně změní, může být třeba dávku upravit a zajistit tak udržení optimální dávky.

Pokud pacient trpí více než čtyřmi epizodami průlomové bolesti za den po více než čtyři po sobě jdoucí dny, má být přehodnocena dávka dlouhodobě působícího opioidu podávaného proti chronické bolesti. Pokud se typ nebo dávka dlouhodobě působícího opioidu změní, má být přehodnocena dávka přípravku Fentalis Akut a znovu vytitrována optimální dávka podle potřeby pacienta.

Je zásadně důležité, aby na opakované titrace libovolného analgetika vždy dohlížel odborný zdravotnický pracovník.

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

#### *Délka a cíle léčby*

Před zahájením léčby přípravkem Fentalis Akut 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 přerušeni 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). Fentalis Akut se nemá používat déle, než je nutné.

#### *Vysazení léčby*

Pokud u pacienta již nedochází k epizodám akutních atak průlomové bolesti, přípravek Fentalis Akut 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.

#### *Pediatrická populace*

Fentalis Akut nesmí být podáván dětem a dospívajícím do 18 let vzhledem k chybějícím údajům o bezpečnosti a účinnosti.

#### *Starší osoby*

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

#### *Porucha funkce ledvin a jater*

Pacienti s dysfunkcí ledvin nebo jater je během titrační fáze přípravku Fentalis Akut třeba pečlivě sledovat, zda nejeví známky 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.

Pacienti léčení léčivými přípravky obsahujícími natrium-oxybát.

Léčba jiné akutní bolesti než bolesti průlomové.

### **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 Fentalis Akut uchovávali na bezpečném a zajištěném místě, které není přístupné ostatním, zvláště dětem.

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

Před zahájením terapie přípravkem Fentalis Akut je důležité stabilizovat užívání dlouhodobě působících opioidů pro kontrolu chronické bolesti.

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

Sublingvální tablety fentanylu je třeba u pacientů se zvýšenou citlivostí na intrakraniální účinky hyperkapnie, například u pacientů se známkami zvýšeného nitrolebního tlaku, sníženého vědomí, kómatu nebo mozkového tumoru podávat jen s maximální opatrností. U pacientů se zraněním hlavy mohou opioidy zakrýt klinické známky poranění. V takovém případě lze použít opioidy pouze v případě, že je to absolutně nezbytné.

#### Hyperalgesia

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

### Tolerance a porucha z užívání opioidů (zneužívání a závislost)

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

Opakované používání přípravku Fentalis Akut 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 Fentalis Akut 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 Fentalis Akut 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). Toto 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.

### Srdeční onemocnění

Fentanyl může způsobit bradykardii. Fentanyl proto má být používán s opatrností u pacientů s předchozími nebo stávajícími bradyarytmiemi.

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

Sublingvální tablety fentanylu se mají podávat opatrně pacientům s dysfunkcí jater nebo ledvin, zvláště během titrační fáze. Použití sublingválních tablet fentanylu 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.

Opatrně postupujte při léčbě pacientů s hypovolemií a hypotenzí.

Sublingvální tablety fentanylu nebyly sledovány u pacientů s poraněním úst a mukozitidou. U takových pacientů může hrozit riziko zvýšené systémové expozice léku, proto doporučujeme maximální opatrnost během titrace dávky.

Po ukončení léčby sublingválními tabletami fentanylu by se neměly projevovat žádné výrazné účinky, ale možné příznaky z vysazení jsou úzkost, třes, pocení, bledost, nauzea a zvracení.

### Poruchy dýchání související se spánkem

Opioidy mohou způsobit poruchy dýchání ve spánku, včetně centrální spánkové apnoe (CSA) a hypoxemie ve spánku. Užívání opioidů zvyšuje riziko CSA v závislosti na dávce. U pacientů, u kterých se vyskytne CSA, zvažte snížení celkové dávky opioidů.

### Serotoninový syndrom

Opatrnost se doporučuje při současném podání sublingválních tablet fentanylu 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 noradrenalinu (SNRI) a s léčivými přípravky,

kteří narušují metabolismus serotoninu (včetně inhibitorů monoaminoxidázy [MAO]). 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 ukončit léčbu přípravkem Fentalis Akut.

Riziko plynoucí ze současného užívání se sedativy, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky  
Současné užívání přípravku Fentalis Akut a sedativ, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky, může vést k sedaci, respirační depresi, kómatu a smrti. Vzhledem k těmto rizikům je současné předepisování těchto sedativ vyhrazeno pro pacienty, u nichž nejsou alternativní možnosti léčby. V případě rozhodnutí předepsat přípravek Fentalis Akut současně se sedativy je nutné předepsat nejnižší účinnou dávku na nejkratší možnou dobu léčby. Pacienty je nutné pečlivě sledovat kvůli možným známám 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 Fentalis Akut obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v sublingvální 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-oxybutyrát a fentanyl je kontraindikováno (viz bod 4.3). Léčba natrium-oxybutyrátem má být přerušena před zahájením léčby přípravkem Fentalis Akut.

Fentanyl je metabolizován CYP3A4. Léčivé látky inhibující aktivitu CYP3A4, jako jsou makrolidová antibiotika (například erythromycin), azolová antimykotika (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. Grapefruitová šťáva je také známá 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 užívajících fentanyl, u kterých je léčba induktory CYP3A4 ukončena nebo je snížena jejich dávka, může být riziko zvýšení účinku nebo toxicity fentanylu. Fentanyl proto podávejte 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), gabapentinoidů (gabapentin a pregabalin), hypnotik, antipsychotik, klonidinu a souvisejících látek může způsobit zvýšený tlumící účinek na činnost CNS. Může dojít k respirační depresi, hypotenzi a těžké sedaci.

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

Užívání přípravku Fentalis Akut se nedoporučuje u pacientů, kteří v uplynulých 14 dnech dostávali inhibitory monoaminoxidázy (MAO), 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 vlastní aktivitou, a proto působí zčásti antagonisticky proti analgetickému účinku fentanylu a u pacientů se závislostí na opioidech mohou navozovat příznaky z vysazení.

#### Serotonergní léčivé přípravky

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

#### Sedativa, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky

Současné užívání opioidů spolu se sedativy, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky, zvyšuje riziko sedace, respirační deprese, kómatu a smrti v důsledku aditivního tlumivého účinku na CNS. Je nutné omezit dávku a délku trvání současného užívání (viz bod 4.4).

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Těhotenství

Bezpečnost použití fentanylu během těhotenství nebyla dosud stanovena. Fentanyl nemá být během těhotenství podáván, pokud to není nezbytně nutné.

Dlouhodobá léčba tímto přípravkem během těhotenství může způsobit abstinenční příznaky u novorozence.

Fentanyl nepoužívejte během porodu (ani císařským řezem), protože fentanyl 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 za 5 dní po posledním podání fentanylu.

#### Fertilita

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu se sníženou fertilitu u potkanů (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

U sublingválních tablet fentanylu nebyly provedeny studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

O opioidních analgetících je však známo, že mohou negativně ovlivnit duševní nebo fyzické schopnosti k provádění potenciálně nebezpečných prací, například řízení vozidel nebo obsluhování strojů. Pacienti mají být upozorněni, že nemají řídit ani obsluhovat stroje, pokud budou během léčby přípravkem Fentalis Akut trpět závratí, budou ospalí nebo budou mít rozmazané nebo dvojité vidění.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

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

Klinické studie se sublingválními tabletami fentanylu byly navrženy tak, aby zhodnotily bezpečnost a účinnost u pacientů léčených pro průlomovou bolest 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 samotných sublingválních tablet.

Nejčastěji pozorované nežádoucí reakce fentanylových sublingválních tablet zahrnují typické opioidní nežádoucí reakce, jako je nauzea, zácpa, somnolence a bolest hlavy.

Tabulkový souhrn nežádoucích účinků sublingválních tablet fentanylu a/nebo jiných přípravků obsahujících fentanyl

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny při podávání sublingválních tablet fentanylu **a/nebo dalších přípravků obsahujících fentanyl** během klinických studií a ze zkušeností z období po uvedení na trh. Jsou uvedené podle tříd orgánových systémů a 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)). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třída 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	Křeče Snížený stupeň vědomí Ztráta vědomí
Poruchy oka			Rozmazané vidění	
Srdeční poruchy			Tachykardie Bradykardie	
Cévní poruchy			Hypotenze	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Dyspnoe	Orofaryngeální bolest Pocit přiškrčení v hrdle	Respirační deprese
Gastrointestinální poruchy	Nauzea	Stomatitida Zvracení Zácpa 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 Zvýšená tendence k tvorbě modřin	Kopřivka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			Artralgie Muskuloskeletární ztuhlost Ztuhlost kloubů	
Poruchy reprodukčního systému a prsu			Erektivní dysfunkce	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Únava	Syndrom z vysazení léku* Astenie Malátnost	Zčervenání a návaly horka Periferní otok Pyrexie Syndrom z vysazení léku u novorozenců Léková tolerance**
Poranění, otravy a procedurální komplikace			Náhodné předávkování	Pád

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

\*\*viz bod Popis vybraných nežádoucích účinků

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

##### Tolerance

Při opakovaném použití se může vyvinout tolerance.

##### Závislost na léku

Opakované používání přípravku Fentalis Akut 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

### Známky a příznaky

Příznaky předávkování fentanylem jsou rozšířením jeho farmakologických účinků, z nichž nejzávažnější je respirační deprese, která může vést až k respirační zástavě. V případě předávkování fentanylem byly pozorovány případy Cheyneova-Stokesova dýchání, zejména u pacientů se srdečním selháním v anamnéze. Může se také vyskytnout kóma. Při předávkování fentanylem byla rovněž pozorována toxická leukoencefalopatie.

### Opatření

Bezprostřední opatření při předávkování opioidy je odstranění jakýchkoli zbytků sublingválních tablet přípravku Fentalis Akut z úst, fyzická a slovní stimulace pacienta a posouzení stupně vědomí. Je třeba zajistit a udržovat průchodnost dýchacích cest. Pokud to bude zapotřebí, je třeba zavést orofaryngeální vzduchovod nebo endotracheální rourku, podávat kyslík a zahájit mechanickou ventilaci dle potřeby. 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.

Při užití naloxonu nebo jiných antagonistů opioidů k léčbě předávkování u pacientů udržovaných na opioidech je třeba postupovat opatrně vzhledem k riziku vzniku akutního abstinenčního syndromu.

Pokud dojde k těžké nebo přetrvávající hypotenzii, 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.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

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

#### Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

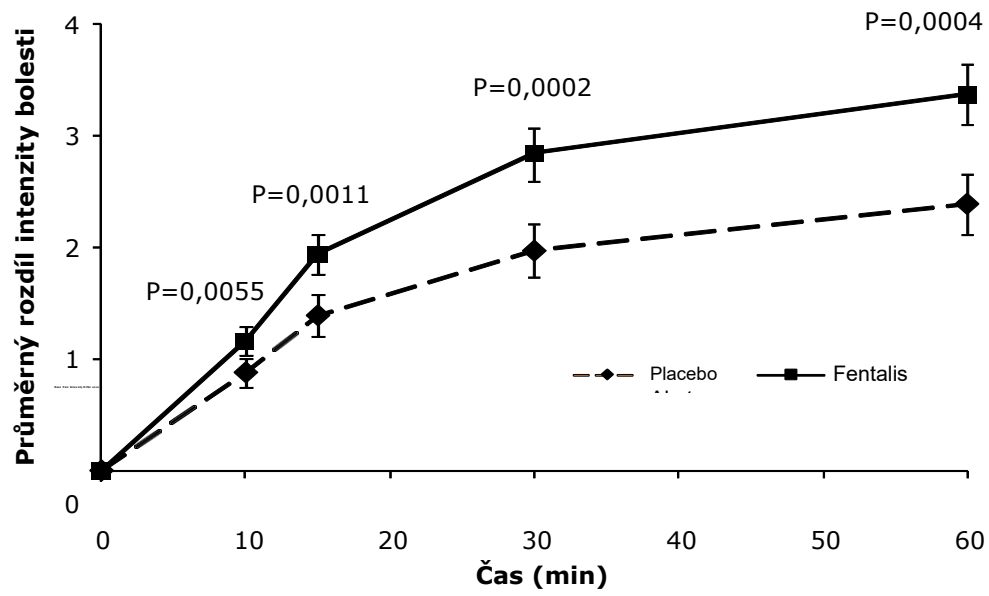
Fentanyl je silné  $\mu$ -opioidní analgetikum s rychlým nástupem analgezie a krátkodobým účinkem. Jako analgetikum je přibližně 100x účinnější než morfin. Sekundární účinky fentanylu na centrální nervový systém (CNS) a respirační a gastrointestinální funkce jsou typické pro opioidní analgetika a jsou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

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

#### Klinická účinnost a bezpečnost

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

*Obrázek 1: Průměrný rozdíl intenzity bolesti ( $\pm$  SE) pro fentanylové sublingvální tablety v porovnání s placebem (měřeno škálou dle Likerta 0-10)*



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

Fentanyl, stejně jako jiní agonisté  $\mu$ -opioidních receptorů, způsobuje úměrně dávce respirační depresi. 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 jejich sekundárních účinků.

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 hnací kontrakce hladkého svalstva v gastrointestinálním traktu, což má za následek prodloužení transportu potravy v gastrointestinálním systému, a může být důvodem konstipčního účinku fentanylu.

Opioidy mohou ovlivňovat osu hypothalamus-hypofýza-nadledviny nebo reprodukční 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

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

### Absorpce

Fentalis Akut je sublingvální tableta s rychlým rozpuštěním. K rychlé absorpci fentanylu dochází po dobu zhruba 30 minut po podání přípravku Fentalis Akut. Absolutní biologická dostupnost přípravku Fentalis Akut byla spočítána na 54 %. Průměrné maximální plazmatické koncentrace fentanylu jsou v rozmezí 0,2 až 1,3 ng/ml (po podání 100 až 800  $\mu$ g přípravku Fentalis Akut) a jsou dosaženy během 22,5 až 240 minut.

### Distribuce

Asi 80-85 % fentanylu je vázáno na plazmatické proteiny, hlavně  $\alpha$ 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 v moči, nejčastěji jako metabolity, a méně než 10 % v původní formě. Asi 9 % dávky je vyloučeno ve stolici, hlavně jako metabolity.

### Eliminace

Celková plazmatická clearance fentanylu činí asi 0,5 l/h/kg.

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

### Linearita/nelinearita

Farmakokinetika přípravku Fentalis Akut je úměrná dávce v rozmezí 100 až 800  $\mu$ g. 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 konečný 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 u 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 projevíly pouze při velmi vysokých koncentracích.

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

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

mannitol (E421)  
mikrokrytalická celulóza  
koloidní oxid křemičitý  
sodná sůl kroskarmelosy  
magnesium-stearát

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Sublingvální tablety jsou baleny v jednodávkových hliníkových blistrech (PA/Al/PVC//Al/PET) zabezpečených před dětmi a vložených do krabičky.

Velikost balení: balení 10 x 1 nebo 30 x 1 tableta.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Odpadový materiál má být bezpečně zlikvidován. Pacientům a pečovatelným se má doporučit, aby veškerý nepoužitý přípravek vrátili do lékárny, kde má být zlikvidován v souladu s místními

požadavky. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Sandoz s.r.o., Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4 – Nusle, Česká republika

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

<i>Fentalis Akut 100 mikrogramů sublingvální tablety:</i>	65/069/20-C
<i>Fentalis Akut 200 mikrogramů sublingvální tablety:</i>	65/070/20-C
<i>Fentalis Akut 300 mikrogramů sublingvální tablety:</i>	65/071/20-C
<i>Fentalis Akut 400 mikrogramů sublingvální tablety:</i>	65/072/20-C
<i>Fentalis Akut 600 mikrogramů sublingvální tablety:</i>	65/073/20-C
<i>Fentalis Akut 800 mikrogramů sublingvální tablety:</i>	65/074/20-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 22.7.2021

Datum posledního prodloužení registrace:

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

29. 5. 2024