

 2. december 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Lafene, depotplastre**

1. **D.SP.NR.**

 26802

1. **LÆGEMIDLETS NAVN**

Lafene 12 mikrogram/time depotplaster

Lafene 25 mikrogram/time depotplaster

Lafene 50 mikrogram/time depotplaster

Lafene 75 mikrogram/time depotplaster

Lafene 100 mikrogram/time depotplaster

1. **KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 Hvert Lafene 12 mikrogram/time depotplaster er 5 cm2 og indeholder 1,375 mg fentanyl, som frigiver 12,5 mikrogram per time.

 Hvert Lafene 25 mikrogram/time depotplaster er 10 cm2 og indeholder 2,75 mg fentanyl og frigiver 25 mikrogram per time

 Hvert Lafene 50 mikrogram/time depotplaster er 20 cm2 og indeholder 5,5 mg fentanyl og frigiver 50 mikrogram per time

 Hvert Lafene 75 mikrogram/time depotplaster er 30 cm2 og indeholder 8,25 mg fentanyl og frigiver 75 mikrogram per time

 Hvert Lafene 100 mikrogram/time depotplaster er 40 cm2 og indeholder 11,0 mg fentanyl og frigiver 100 mikrogram per time

 Hjælpestof (fer), som behandleren skal være opmærksom på:

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

1. **LÆGEMIDDELFORM**

Depotplastre

Rektangulært, depotplaster med afrundede hjørner og tofarvet tryk på bagsiden. Det er anbragt mellem to overdimensionerede gennemsigtige beskyttelsesfilm, som begge skal fjernes inden plasterpåføring.

* + - 12 μg/h: Beige diagonale striber med "Fentanyl" gentaget og med orange skrift, skiftevis med orange diagonale striber og med "12 μg/h" gentaget med beige skrift eller
		- 25 μg/h: Beige diagonale striber med "Fentanyl" gentaget og med rød skrift, skiftevis

 med røde diagonale striber og med "25 μg/h" gentaget med beige skrift eller

* + - 50 μg/h: Beige diagonale striber med "Fentanyl" gentaget og med grøn skrift, skiftevis med grønne diagonale striber og med "50 μg/h" gentaget med beige skrift eller
		- 75 μg/h: Beige diagonale striber med "Fentanyl" gentaget og med blå skrift, skiftevis med blå diagonale striber og med "75 μg/h" gentaget med beige skrift eller
		- 100 μg/h: Beige diagonale striber med "Fentanyl" gentaget og med grå skrift, skiftevis med grå diagonale striber og med "100 μg/h" gentaget med beige skrift.
1. **KLINISKE OPLYSNINGER**
	1. **Terapeutiske indikationer**

Voksne

Lafene er indiceret til behandling af svære kroniske smerter, som kræver kontinuerlig langtidsbehandling med opioider.

Børn

 Langtidsbehandling af svære kroniske smerter hos børn over 2 år, der er i opioidbehandling.

* 1. **Dosering og administraton**

Dosering

Dosis af Lafene skal baseres på den enkelte patients status og evalueres regelmæssigt efter påsætning. Den laveste effektive dosis skal anvendes. Plastrene er designet til at frigive hhv. ca. 12, 25, 50, 75 og 100 mikrogram fentanyl til det systemiske kredsløb per time, svarende til hhv. ca. 0,3, 0,6, 1,2, 1,8 og 2,4 mg dagligt.

*Valg af startdosis*

Den rette startdosis af Lafene skal baseres på patientens nuværende brug af opioider. Det anbefales, at Lafene anvendes til patienter, som har udviklet opioidtolerans. Andre faktorer, der bør tages i betragtning, er patientens almentilstand og medicinske status, herunder legemsstørrelse, alder og grad af svækkelse samt graden af opioidtolerans.

Voksne

*Opioid-tolerante patienter*

Ved omstilling af opioid-tolerante patienter fra orale eller parenterale opioider til Lafene henvises til nedenstående tabel med ækvianalgetiske doser. Dosis kan efterfølgende titreres op eller ned efter behov med enten 12 mikrog/time eller 25 mikrog/time for at opnå laveste tilstrækkelige dosis af Lafene, afhængigt af respons og eventuelle behov for supplerende analgetika.

*Opioid-naive patienter*

Generelt frarådes transdermal administration til opioid-naive patienter. Andre administrationsveje bør overvejes (oral, parenteral). For at forebygge overdosering anbefales det at give opioid-naive patienter lave doser af et opioid med umiddelbar frigivelse (fx morphin, hydromorphon, oxycodon, tramadol eller codein), som titreres, indtil dosis er ækvivalent med Lafene med en frigivelseshastighed på 12.5 mikrog/time eller 25 mikrog/time. Patienten kan herefter skifte til Lafene.

I tilfælde, hvor initiering af behandlingen med orale opioider ikke anses for at være mulig, og Lafene anses for at være den eneste egnede behandlingsmulighed for opioidnaive patienter, bør kun den laveste startdosis (dvs. 12 mikrog/time) overvejes. Under sådanne omstændigheder skal patienten overvåges nøje. Der er risiko for alvorlig eller livstruende hypoventilation ved initiering af behandling hos opioid-naive patienter. Dette er også tilfældet, selvom den laveste dosis af Lafene anvendes (se pkt. 4.4 og 4.9).

*Opioid-naive patienter*

Generelt frarådes transdermal administration til opioid-naive patienter. Andre administrationsveje bør overvejes (oral, parenteral). For at forebygge overdosering anbefales det at give opioid-naive patienter lave doser af et opioid med umiddelbar frigivelse (fx morphin, hydromorphon, oxycodon, tramadol eller codein), som titreres, indtil dosis er ækvivalent med Lafene med en frigivelseshastighed på 12 mikrog/time eller 25 mikrog/time. Patienten kan herefter skifte til Lafene.

I tilfælde, hvor initiering af behandlingen med orale opioider ikke anses for at være mulig, og Lafene anses for at være den eneste egnede behandlingsmulighed for opioidnaive patienter, bør kun den laveste startdosis (dvs. 12 mikrog/time) overvejes. Under sådanne omstændigheder skal patienten overvåges nøje. Der er risiko for alvorlig eller livstruende hypoventilation ved initiering af behandling hos opioid-naive patienter. Dette er også tilfældet, selvom den laveste dosis af Lafene anvendes (se pkt. 4.4 og 4.9).

*Ækvianalgetiske doser ved omstilling*

Startdosis af Lafene til patienter, som aktuelt tager opioid-analgetika, bør baseres på den daglige dosis af det tidligere opioid. Den egnede startdosis af Lafene beregnes ved at følge trinnene nedenfor.

1. Beregn 24-timers-dosis (mg/dag) af det opioid, der aktuelt anvendes.

2. Konverter denne dosis til den ækvianalgetiske 24-timers-dosis af oral morphin ved hjælp af multiplikationsfaktoren for den relevante administrationsvej i tabel 1.

3. For at få den dosis Lafene, der svarer til den beregnede ækvianalgetiske 24-timers-morphindosis, bruges tabel 2 eller tabel 3 til at omregne dosis på følgende måde:

a. Tabel 2 er for voksne patienter, som har behov for at skifte til et andet opioid, eller som er mindre klinisk stabile (konvertering fra oralt morphin til transdermalt fentanyl omtrent i forholdet 150:1).

b. Tabel 3 er for voksne patienter, der er på et stabilt og veltolereret opioid-regime (konvertering fra oralt morphin til transdermalt fentanyl omtrent i forholdet 100:1).

Tabel 1: Konverteringstabel – Multiplikationsfaktorer til konvertering af den daglige dosis af tidligere opioider til den ækvianalgetiske 24-timers-dosis af oral morphin (mg/dag tidligere opioid x faktor = ækvianalgetisk 24-timers-dosis af oral morphin)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tidligere opioid**  | **Administrationsvej**  | **Multiplikationsfaktor**  |
| **Morphin** | Oral  | 1a  |
| Parenteral  | 3 |
| **Buprenorphin**  | Sublingual  | 75 |
| Parenteral  | 100 |
| **Codein**  | Oral  | 0,15 |
| Parenteral  | 0,23b  |
| **Diamorphin**  | Oral  | 0,5 |
| Parenteral  | 6b  |
| **Fentanyl**  | Oral  | - |
| Parenteral  | 300 |
| **Hydromorphon**  | Oral  | 4 |
| Parenteral  | 20b  |
| **Ketobemidon**  | Oral  | 1 |
| Parenteral  | 3 |
| **Levorphanol**  | Oral  | 7,5 |
| Parenteral  | 15b  |
| **Methadon**  | Oral  | 1,5 |
| Parenteral  | 3b  |
| **Oxycodon**  | Oral  | 1,5 |
| Parenteral  | 4 |
| **Oxymorphon**  | Rektal  | 3 |
| Parenteral  | 30b  |
| **Pethidin**  | Oral  | - |
| Parenteral  | 0,4b  |
| **Tapentadol**  | Oral  | 0,4 |
| Parenteral  | - |
| **Tramadol**  | Oral  | 0,25 |
| Parenteral  | 0,3 |

a Oral / i.m.-potensforholdet for morphin er baseret på klinisk erfaring fra patienter med kroniske smerter.

b Baseret på enkeltdosis-studier, hvor en i.m.-dosis af hvert af de anførte stoffer blev sammenlignet med morphin for at fastsætte den relative potens. Orale doser er de anbefalede ved skift fra parenteral til oral dosering.

**Skema 2.**  Anbefalet startdosis af Lafene baseret på daglig oral morphin-dosis (for patienter med behov for at skifte til et andet opioid, eller som er klinisk mindre stabile: konvertering

af oralt morphin til transdermalt fentanyl er omtrent i forholdet 150:1).1

|  |  |
| --- | --- |
| Oral 24-timers morphin (mg/dag)  | Dosis af Lafene(mikrog/time) |
| < 90 | 12 |
| 90-134  | 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 |

1I kliniske studier blev disse dosisintervaller for daglig oralt morphin brugt som grundlag for konvertering til transdermalt fentanyl.

**Skema 3.**  Anbefalet startdosis af LAFENE på grundlag af daglig oral morphindosis (for patienter, der er i stabil og veltolereret opioid-behandling (konvertering af oralt morphin til transdermalt fentanyl er omtrent i forholdet 100:1).

|  |  |
| --- | --- |
| Oral 24-timers morphin  (mg/dag) | Dosis af Lafene(mikrog/time) |
| < 44 | 12 |
| 45-89 | 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 |

Initial vurdering af den maksimale analgetiske effekt af Lafene kan tidligst foretages, når et plaster har været påsat i 24 timer. Denne forsinkelse skyldes den gradvise øgning af serumkoncentrationen af fentanyl i de første 24 timer efter påsætning.

Tidligere analgetisk behandling bør derfor seponeres gradvist efter den første dosis, indtil der opnås analgetisk effekt af Lafene.

*Dosistitrering og vedligeholdelsesbehandling*

Lafene plastret bør skiftes hver 72. time.

Dosis bør titreres individuelt på baggrund af det gennemsnitlige daglige forbrug af supplerende analgetika, indtil en balance mellem analgetisk effekt og tolerabilitet er opnået. Dosistitrering bør normalt ske i trin på 12 mikrog/time eller 25 mikrog/time, men der skal tages hensyn til patientens brug af supplerende analgetika (oral morphin 45/90 mg/dag svarer til LAFENE 12/25 mikrog/time) og patientens smertestatus. Efter en øgning af dosis kan det tage op til 6 dage, før patienten når ækvilibrium ved det nye dosisniveau. Derfor skal patienten bære et depotplaster med den højere dosis i to perioder på 72 timer, før dosis justeres yderligere.

Der kan bruges mere end ét LAFENE-plaster ved doser over 100 mikrog/time. Visse patienter kan i perioder have behov for supplement med korttidsvirkende analgetika i tilfælde af gennembrudssmerter. Nogle patienter kan have behov for yderligere administration af opioid eller andre administrationsveje, når dosis af LAFENE overstiger 300 mikrog/time.

Ved fravær af passende smertedækning skal muligheden for hyperalgesi, tolerans og progression af underliggende sygdom overvejes (se pkt. 4.4).

Hvis analgesien er utilstrækkelig i forbindelse med den første påsætning, kan LAFENE-plastret udskiftes efter 48 timer med et plaster med samme styrke, eller styrken kan øges efter 72 timer.

Hvis depotplastret skal udskiftes (hvis det for eksempel falder af), før der er gået 72 timer, skal der påsættes et depotplaster med samme styrke et andet sted på kroppen. Dette kan medføre øgede serumkoncentrationer (se pkt. 5.2), og patienten skal overvåges nøje.

*Behandlingsvarighed og -mål*

Før påbegyndelse af behandling med Lafene bør der aftales en behandlingsstrategi, der omfatter behandlingsvarighed og -mål, og en plan for afslutning af behandlingen med patienten i overensstemmelse med retningslinjerne for smertebehandling. Under behandlingen bør der være hyppig kontakt mellem lægen og patienten med henblik på at vurdere behovet for fortsat behandling, overveje seponering og om nødvendigt justere dosis. I mangel af tilstrækkelig smertekontrol bør muligheden for hyperalgesi, tolerance og progression af den underliggende sygdom tages i betragtning (se punkt 4.4).

*Seponering af Lafene*

Hvis seponering af Lafene er nødvendig, bør skiftet til andre opioider foregå gradvist og starte med en lav dosis, som øges langsomt. Dette skyldes, at plasmakoncentrationen af fentanyl falder gradvist, efter at Lafene-plastret er fjernet. Det kan tage 20 timer eller mere, før serumkoncentrationen af fentanyl er faldet med 50 %. Generelt bør seponering af opioid foregå gradvist for at undgå seponeringssymptomer (se pkt. 4.4 og 4.8). ). Det er blevet rapporteret, at hurtig seponering af opioide analgetika hos patienter, som er fysisk afhængige af opioider, har medført svære abstinenssymptomer og ukontrollerede smerter. Nedtrapning skal baseres på den enkelte patients dosis, behandlingens varighed og patientens respons på smerter og abstinenssymptomer. Hvis patienten har været i behandling i lang tid, kan der være brug for en mere gradvis nedtrapning. Hvis patienten har været i behandling i en kort periode, kan en kortere reduktionsplan overvejes.

Opioide seponeringssymptomer (se pkt. 4.8) kan forekomme hos nogle patienter efter konvertering eller dosisjustering.

Tabel 1, 2 og 3 må kun anvendes til at omstille fra andre opioider til Lafene og ikke fra Lafene til andre behandlinger. Hermed undgås risikoen for at overestimere dosis af det nye analgetikum, hvilket potentielt kan give anledning til overdosering.

*Særlige populationer*

*Ældre* patienter

Ældre patienter skal overvåges nøje, og dosis skal fastsættes individuelt på baggrund af patientens status (se pkt. 4.4 og 5.2).

Behandling af opioid-naive ældre patienter bør kun overvejes, hvis fordelene opvejer risiciene. I disse tilfælde bør behandling kun initieres med en dosis af Lafene på 12 mikrog/time.

*Nedsat lever- eller nyrefunktion*

Patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion skal observeres nøje, og dosis skal fastsættes individuelt på baggrund af patientens status (se pkt. 4.4 og 5.2).

Behandling af opioid-naive patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion bør kun overvejes, hvis fordelene opvejer risiciene. I disse tilfælde bør behandling kun initieres med en dosis af Lafene på 12 mikrog/time.

*Pædiatrisk population*

*Børn på 16 år og derover*

Dosering som hos voksne.

*Børn i alderen 2-16 år*

Lafene bør kun administreres til opioid-tolerante børn (i alderen 2-16 år), som allerede får en daglig dosis svarende til mindst 30 mg oralt morphin. Ved skift fra behandling med orale eller parenterale opioider til Lafene henvises der til tabel 1 for ækvianalgetiske doser ved konvertering og tabel 4 Anbefalet dosis af Lafene på baggrund af daglig dosis oral morphin.

**Skema 4. Anbefalet dosis af Lafene til pædiatriske patienter1 pa baggrund af daglig dosis oral morphin2**

|  |  |
| --- | --- |
| **Oral 24-timer morfin (mg/dag)** | ***Fentanyl* dosis (mikrogram/time)** |
| **30-44****45-134** | **12****25** |

1 Omregning til Lafene doser højere end 25 mikrog/time er ens for voksne og børn (se skema 2).

2I kliniske studier blev disse intervaller for døgndoser af oralt morphin brugt som grundlag for omregning til Lafene.

I to pædiatriske studier blev den nødvendige dosis af fentanyl transdermalt plaster beregnet konservativt: 30-44 mg oralt morphin dagligt eller opioid-doser ækvivalent hermed blev erstattet af ét transdermalt fentanyl plaster på 12 mikrog/time. Det skal bemærkes, at denne omregningstabel for børn kun gælder ved skift fra oral morphin (eller ækvivalente doser) til Lafene-plastre. Omregningstabellen bør ikke bruges ved skift fra Lafene til andre opioider, da der i så fald kan forekomme overdosering.

Den analgetiske virkning af den første dosis Lafene plaster er ikke optimal i de første 24 timer. Derfor bør patienten fortsætte behandling med normal dosering af det tidligere analgetikum de første 12 timer efter skift til Lafene. De efterfølgende 12 timer skal det tidligere analgetikum administreres efter klinisk behov. Det anbefales at monitorere patienten for bivirkninger, herunder hypoventilation, i mindst 48 timer efter indledning af behandling med Lafene eller optitrering af dosis (se pkt. 4.4).

Lafene bør ikke anvendes til børn under 2 år, da sikkerheden og virkningen ikke er klarlagt.

*Dosistitrering og vedligeholdelsesbehandling hos børn*

Lafene-plastret skal skiftes hver 72. time. Dosis bør titreres individuelt, indtil der opnås en balance mellem analgetisk effekt og tolerabilitet. Dosis må ikke øges med intervaller mindre end 72 timer. Hvis Lafenes analgetiske effekt er utilstrækkelig, bør der administreres supplerende morphin eller et andet opioid med kort virkningsvarighed. Afhængigt af det yderligere behov for analgetika samt barnets smertestatus kan det besluttes at øge dosis. Dosis bør justeres med 12 mikrog/time ad gangen.

Administration
Lafene er til transdermal brug.

Lafene anbringes på en plan overflade på overkroppen eller overarmen, som ikke er irriteret eller har været udsat for strålebehandling.

Hos mindre børn foretrækkes den øverste del af ryggen for at minimere risikoen for, at barnet fjerner plastret.

Eventuelle hår på påsætningsstedet (et ubehåret område er at foretrække) skal klippes (ikke barberes) af før påsætning. Hvis det er nødvendigt at vaske påsætningsstedet inden påsætning af Lafene, skal dette ske med rent vand. Sæbe, olie, lotion eller andet, som kan irritere huden eller påvirke den, må ikke anvendes. Huden skal være fuldstændig tør, før plastret påsættes. Plastret skal efterses inden brug. Et plaster, der er klippet i, klippet over eller på anden måde beskadiget, må ikke anvendes.

Lafene skal påsættes straks efter udtagning fra den forseglede emballage. Plastret fjernes fra den beskyttende pose ved at finde den hakket eller den opskæring mærket (angivet med en pil på posens etiket) langs kanten af forseglingen. Riv eller klip forsigtigt kanten af posen helt af. Åbn posen yderligere langs begge sider, så den åbnes som en bog. Fjern den skinnende plastikbeklædning, der dækker den trykte side af plasteret. Træk forsigtigt det ene hjørne af plasteret fra den blanke plast bagside, som dækker den klæbende side af plasteret. Undlad at røre ved plastrets klæbende side. Sæt plastret på huden ved at trykke let med håndfladen i ca. 30 sekunder. Sørg for, at plastrets kanter klæber godt fast. Vask derefter hænderne med rent vand.

Et Lafene -plaster kan sidde på huden i 72 timer. Et nyt plaster skal anbringes på et andet sted end det forrige plaster, når det forrige plaster er fjernet. Der bør gå flere dage, før et nyt plaster sættes på et tidligere anvendt sted på huden

* 1. **Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Akutte eller postoperative smerter, da det ikke er muligt at titrere dosis under korttidsbehandling, og fordi der kan opstå alvorlig eller livstruende hypoventilation.

Alvorlig respirationsdepression.

* 1. **Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Patienter, som haft alvorlige bivirkninger, bør observeres i op til 24 timer efter fjernelse af Lafene, da plasmakoncentrationen falder gradvist og bliver reduceret med ca. 50% efter 20-27 timer

Patienter og deres omsorgspersoner skal informeres om, at mængden af det aktive stof i Lafene kan være dødelig, specielt for børn. Derfor skal alle plastre opbevares utilgængeligt for børn, både før og efter brug.

På grund af risiciene, herunder død, i forbindelse med utilsigtet indtagelse, forkert anvendelse og misbrug, skal patienter og deres omsorgspersoner rådes til at opbevare Lafene på et sikkert sted, som andre ikke har adgang til.

*Opioid-naive og ikke-opioid-tolerante tilstande*

Anvendelse af transdermalt fentanyl plaster hos opioid-naive patienter er blevet sat i forbindelse med meget sjældne tilfælde af signifikant respirationsdepression og/eller dødsfald, når det anvendes som indledende opioidbehandling, særligt hos patienter med ikke-cancerrelaterede smerter. Potentialet for alvorlig eller livstruende hypoventilation eksisterer, også selv om der anvendes den laveste dosis af Lafene ved initiering af behandling hos opioid-naive patienter, særligt hos ældre og patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion. Tendensen til toleransudvikling varierer meget fra person til person. Det anbefales, at Lafene anvendes til patienter, der har udviklet opioidtolerans (se pkt. 4.2).

*Respirationsdepression*

Nogle patienter få betydningsfuld respirationsdepression ved brug af Lafene, og patienterne skal være under observation for denne virkning. Respirationsdepressionen kan vare ved efter at Lafene fjernelse af plasteret. Incidensen af respirationsdepression stiger med stigende doser Lafene (se pkt. 4.9).

Opioider kan medføre søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser, herunder central søvnapnø (CSA) og søvnrelateret hypoksi. Opioidbrug øger risikoen for CSA på en dosisafhængig måde. Hos patienter med CSA skal det overvejes at reducere den samlede opioiddosis.

*Risiko fra samtidig brug af hæmmere af centralnervesystemet (CNS), herunder sedativa såsom benzodiazepiner eller lignende lægemidler, alkohol og CNS-dæmpende euforiserende lægemidler*

Samtidig brug af Lafene og sedativa såsom benzodiazepiner eller lignende lægemidler, alkohol eller CNS-dæmpende euforiserende lægemidler, kan medføre sedation, respirationsdepression, koma og død. På grund af disse risici bør samtidig ordinering af sedativa være forbeholdt patienter, for hvem der ikke er alternative behandlingsmuligheder. Hvis der træffes beslutning om at ordinere Lafene samtidig med sedativa, skal den laveste effektive dosis anvendes, og behandlingens varighed skal være så kort som muligt.

Patienterne skal følges nøje for tegn og symptomer på respirationsdepression og sedation. I denne henseende anbefales det kraftigt at informere patienterne og deres omsorgspersoner om, at de skal være opmærksomme på disse symptomer (se pkt. 4.5).

*Kronisk lungesygdom*

Lafene kan give anledning til mere alvorlige bivirkninger hos patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom eller andre lungesygdomme. Hos sådanne patienter kan opioider nedsætte det respiratoriske drive og øge modstanden i luftvejene.

*Virkninger og tolerance ved langvarig behandling*

Hos alle patienter kan gentagen administration af opioider give anledning til udvikling af tolerans over for de analgesiske virkninger, hyperalgesi samt fysisk og psykisk afhængighed, hvorimod der udvikles ufuldstændig tolerans for visse bivirkninger såsom opioidinduceret obstipation. Især for patienter med kroniske ikke‑cancersmerter er det blevet rapporteret, at de muligvis ikke oplever en meningsfuld bedring i smerteintensitet ved kontinuerlig opioidbehandling på længere sigt. Under behandlingen bør der være hyppig kontakt mellem lægen og patienten med henblik på at vurdere behovet for fortsat behandling (se punkt 4.2). Hvis det besluttes, at der ikke er nogen fordel ved at fortsætte, skal der iværksættes gradvis nedtitrering for at undgå abstinenssymptomer.

Lafene må ikke seponeres pludseligt hos patienter med fysisk afhængighed af opioider. Abstinenssyndrom kan forekomme ved pludseligt ophør af behandlingen eller pludselig dosisreduktion.

Det er blevet rapporteret, at hurtig nedtrapning af Lafene hos en patient med fysisk afhængighed af opioider kan føre til svære abstinenssymptomer og ukontrollerede smerter (se pkt. 4.2 og 4.8). Når patienten ikke længere har brug for behandlingen, tilrådes det at nedtrappe dosis gradvist for at minimere abstinenssymptomerne. Nedtrapning fra en høj dosis kan tage uger til måneder.

Opioidabstinenssyndrom er karakteriseret ved nogle eller alle af følgende: rastløshed, tårestrøm, rinoré, gaben, perspiration, kulderystelser, myalgi, mydriasis og palpitationer. Der kan også udvikles andre symptomer, herunder irritabilitet, agitation, angst, hyperkinesi, tremor, kraftesløshed, søvnløshed, anoreksi, abdominale kramper, kvalme, opkastning, diarré, forhøjet blodtryk samt øget respirationsfrekvens eller hjertefrekvens.

*Opioidmisbrug (misbrug og afhængighed)*

Gentagen brug af Lafene kan føre til opioidmisbrug. En højere dosis og længere varighed af behandling med opioider kan øge risikoen for at udvikle opioidmisbrug og -afhængighed. Misbrug eller forsætlig fejlagtig anvendelse af Lafene kan resultere i overdosering og/eller død. Risikoen for at udvikle opioidmisbrug er højere hos patienter med tidligere stofmisbrug (personligt eller hos forældre eller søskende) i anamnesen (herunder alkoholmisbrug), hos nuværende tobaksbrugere eller hos patienter med andre psykiske lidelser (personligt) i anamnesen (f.eks. svær depression, angst og personlighedsforstyrrelser).

Før påbegyndelse af behandling med Lafene og under behandlingen bør behandlingsmålene og en plan for seponering aftales med patienten (se punkt 4.2). Før og under behandlingen bør patienten også orienteres om risici for og tegn på opioidmisbrug og -afhængighed. Hvis disse tegn forekommer, bør patienten rådes til at kontakte lægen.

Patienter, der behandles med opioider, skal monitoreres for tegn på opioidmisbrug, som for eksempel stofopsøgende adfærd (eksempelvis for tidlig forespørgsel om receptfornyelse), især hos patienter med øget risiko. Dette omfatter en gennemgang af samtidige opioider og psykofarmaka (såsom benzodiazepiner). Overvej at konsultere en misbrugsspecialist, hvis patienten viser tegn og symptomer på opioidmisbrug. I tilfælde af seponering af opioider henvises til pkt. 4.2.

*Lidelser i centralnervesystemet, herunder forhøjet intrakranielt tryk*

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

Lafene skal anvendes med forsigtighed til patienter med hjernetumorer.

*Kardielle lidelser*

Fentanyl kan give bradykardi, og bør derfor administreres med forsigtighed til patienter med bradyarytmi.

*Hypotension*

Opioider kan medføre hypotension, især hos patienter med hypovolæmi. Underliggende, symptomatisk hypotension og/eller hypovolæmi bør korrigeres før behandling med fentanyl depotplaster initieres.

*Nedsat leverfunktion*

Da fentanyl metaboliseres til inaktive metabolitter i leveren, kan nedsat leverfunktion forsinke eliminationen. Hvis patienter med nedsat leverfunktion bliver behandlet med Lafene, bør de observeres nøje for tegn på fentanyl-tokcisitet , og om nødvendigt må dosis af Lafene nedsættes (se pkt. 5.2).

*Nedsat nyrefunktion*

Selv om nedsat nyrefunktion ikke forventes at påvirke udskillelsen af fentanyl i klinisk relevant grad, tilrådes forsigtighed, da fentanyls farmakokinetik ikke er blevet evalueret i denne patientpopulation (se pkt. 5.2). Behandling bør kun overvejes, hvis fordelene opvejer risiciene. Patienter med nedsat nyrefunktion, som behandles med Lafene, skal observeres nøje for tegn på fentanyltoksicitet, og om nødvendigt skal dosis reduceres. Der gælder yderligere begrænsninger for opioid-naive patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

*Feber/ekstern varmepåvirkning*

Koncentrationen af fentanyl kan stige med ca. en tredjedel, hvis hudtemperaturen siger (se pkt. 5.2). Derfor bør patienter med feber monitoreres for opioid-bivirkninger, og om nødvendigt skal Lafene dosis justeres. Der er risiko for temperaturafhængig stigning i fentanylfrigivelse fra depotplastret, der kan medføre mulig overdosering og død.

Alle patienter bør informeres om at Lafene plastrets applikationssted, ikke må udsættes for en direkte ekstern varmekilder som varmepuder, varmedunke, elektriske tæpper, opvarmede vandsenge, varmelamper eller solarier, intensiv solbadning, lange varme bade, sauna eller varme spabade.

*Serotoninsyndrom*

Forsigtighed tilrådes, når Lafene administreres sammen med lægemidler, der påvirker det serotonerge neurotransmittersystem.

Potentielt livstruende serotoninsyndrom kan udvikles ved samtidig anvendelse af serotonerge lægemidler såsom selektive serotoningenoptagelseshæmmere (SSRI’er) og serotonin- og noradrenalingenoptagelseshæmmere (SNRI’er), og af lægemidler, der nedsætter metaboliseringen af serotonin – herunder monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere). Dette kan forekomme ved de anbefalede doser (se pkt. 4.5).

Serotoninsyndromet kan omfatte ændringer i den mentale tilstand (f.eks. agitation, hallucinationer, koma), autonom ustabilitet (f.eks. takykardi, labilt blodtryk, hypertermi), neuromuskulære forstyrrelser (f.eks. hyperrefleksi, manglende koordination, rigiditet) og/eller gastrointestinale symptomer (f.eks. kvalme, opkastning, diaré).

Ved mistanke om serotoninsyndrom skal Lafene seponeres.

*Interaktion med andre lægemidler*

CYP3A4-hæmmere:

Samtidig brug af Lafene og cytochrom P450 3A4 (CYP3A4 hæmmer kan resultere i en øgning i fentanyls plasmakoncentration. Derfor frarådes samtidig anvendelse af Lafene og CYP3A4-hæmmere, medmindre fordelene opvejer den øgede risiko for bivirkninger. Generelt bør patienten vente i 2 dage efter afslutning af behandling med en CYP3A4-hæmmer, før det første Lafene -plaster påsættes. Hæmningens varighed varierer dog, og for nogle CYP3A4-hæmmere med en lang eliminationshalveringstid, som f.eks. amiodaron, eller for tidsafhængige hæmmere, som f.eks. erythromycin, idelalisib, nicardipin og ritonavir, skal denne periode muligvis være længere. Der henvises derfor til produktinformationen for CYP3A4-hæmmeren for oplysninger om det aktive stofs halveringstid og varigheden af den hæmmende virkning, før det første Lafene -plaster påsættes. En patient, som er i behandling med Lafene, bør vente i mindst 1 uge efter fjernelse af det sidste plaster, før behandling med en CYP3A4-hæmmer indledes. Hvis samtidig anvendelse af Lafene og en CYP3A4-hæmmer ikke kan undgås, skal patienten monitoreres nøje for symptomer på øget eller forlænget terapeutisk virkning og bivirkninger af fentanyl (særligt respirationsdepression), og Lafene-dosis skal reduceres eller behandlingen afbrydes efter behov (se pkt. 4.5).

*Utilsigtet eksponering ved overførsel af et plaster*

Utilsigtet overførsel af et fentanylplaster til huden på en person, der ikke er plasterbruger (især et barn), f.eks. under ophold i samme seng eller ved anden nær fysisk kontakt med en plasterbruger, kan resultere i en overdosis opioid for ikke-brugeren. Patienterne skal informeres om, at hvis et plaster ved en fejltagelse overføres til en anden person, skal plastret straks fjernes hos denne person (se pkt. 4.9).

*Brug til ældre patienter*

Data fra studier med i.v.-fentanyl tyder på, at ældre patienter kan have nedsat clearance, forlænget halveringstid, og at de kan være mere følsomme over for det aktive stof end yngre patienter. Ældre patienter, der bruger Lafene, bør observeres omhyggeligt for tegn på fentanyltoksicitet, og om nødvendigt skal dosis reduceres (se pkt. 5.2).

*Mavetarmkanalen*

Opioider øger tonus og mindsker fremaddrivende kontraktioner af den glatte muskulatur i mave-tarmkanalen. Den resulterende forlængelse i gastrointestinal transittid kan være ansvarlig for den obstiperende virkning af fentanyl. Patienter bør rådes til at tage forholdsregler for at forhindre forstoppelse, og brug af afføringsmidler kan. Ekstra forsigtighed bør anvendes til patienter med kronisk forstoppelse. Hvis paralytisk ileus forekommer eller mistænkes, bør behandling med Lafene stoppes.

*Patienter med myasthenia gravis*

Ikke-epileptiske (myo)kloniske reaktioner kan forekomme.

Forsigtighed er påkrævet ved behandling af patienter med myasthenia gravis.

*Samtidig anvendelse af partielle opioidagonister/-antagonister*

Samtidig anvendelse af buprenorphin, nalbuphin eller pentazocin frarådes (se også pkt. 4.5).

*Pædiatrisk population*

Lafene bør ikke administreres til opioid-naive pædiatriske patienter (se pkt. 4.2). Potentialet for alvorlig eller livstruende hypoventilation eksisterer uanset den administrerede dosis af Lafene depotplaster.

Lafene er ikke undersøgt hos børn under 2 år. Lafene bør kun administreres til opioid-tolerante børn i alderen 2 år og derover (se pkt. 4.2).

For at forhindre at børn utilsigtet indtager plastret, skal der udvises forsigtighed ved valg af påsætningssted for Lafene (se pkt. 4.2 og 6.6), og det skal nøje overvåges, at plastret sidder godt fast.

*Opioid-induceret hyperalgesi*

Opioid-induceret hyperalgesi (OIH) er et paradoksalt respons på et opioid, hvor der er en stigning i smerteoplevelse på trods af stabil eller øget opioideksponering. Det adskiller sig fra tolerans, hvor der kræves højere opioiddoser for at opnå den samme analgetiske virkning eller behandle tilbagevendende smerter. OIH kan manifestere sig som øgede smerte-niveauer, mere generaliserede smerter (dvs. mindre fokuserede) eller smerter fra almindelige (dvs. ikke-smertefulde) stimulanser (allodyni) uden evidens for sygdomsprogression. Ved mistanke om OIH skal opioiddosis reduceres eller nedtrappes, hvis det er muligt.

* 1. **Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Farmakodynamisk relaterede interaktioner

*Centralt virkende lægemidler/hæmmere af centralnervesystemet (CNS), inklusive alkohol og CNS dæmpende* *euforiserende lægemidler*

Samtidig anvendelse af Lafene med andre CNS-supprimerende stoffer (herunder benzodiazepiner og andre sedativa/hypnotika, opioider, midler til generel anæstesi, gabapentinoider (gabapentin og pregabalin), phenothiaziner, beroligende midler, sederende antihistaminer, alkohol og CNS dæmpende euforiserende lægemidler) og skeletmuskel-relaksantia kan føre til respirationsdepression, hypotension, dyb sedation, koma eller død. Samtidig ordinering af CNS‑dæmpende lægemidler og Lafene skal forbeholdes patienter, for hvem der ikke er alternative behandlingsmuligheder. Anvendelse af ethvert af disse lægemidler samtidigt med Lafene kræver nøje monitorering og observation. Dosis og varighed af samtidig anvendelse bør begrænses (se pkt. 4.4).

*Monoaminoxidase hæmmere (MAO-hæmmere)*

Lafene anbefales ikke til patienter, som har brug for samtidig behandling med en MAO-hæmmer. Der er set alvorlige og uforudsigelige interaktioner med MAO-hæmmere, med potensering af opioide- eller serotonerge bivirkninger. Derfor må Lafene ikke anvendes indenfor 14 dage efter ophør af behandling med MAO-hæmmer.

*Serotonerge lægemidler*

Samtidig administration af fentanyl og et serotonergt lægemiddel såsom en selektiv serotonin­genoptagshæmmer (SSRI), en serotonin- og noradrenalingenoptagshæmmer (SNRI) eller en monoaminoxidasehæmmer (MAO**-**hæmmer) kan øge risikoen for serotoninsyndrom, som er en potentielt livstruende tilstand. Vær forsigtig ved samtidig anvendelse. Observer patienten nøje, især under indledning af behandlingen og dosisjustering (se pkt. 4.4).

*Samtidig brug af partielle opioidagonister/antagonister*

Samtidig brug af buprenorphin, nalbuphin eller pentazocin anbefales ikke. De har høj affinitet til opioide receptorer med relativt lav egenvirkning og modvirker derfor delvist fentanyls analgetiske virkning og kan forårsage abstinenssymptomer hos opioidafhængige patienter (se pkt. 4.4).

Farmakokinetisk relaterede interaktioner

*Cytochrome P450 3A4 (CYP3A4)-hæmmere*

Fentanyl er et aktivt stof med høj clearance, der metaboliseres hurtigt og ekstensivt hovedsageligt af CYP3A4.

Samtidig anvendelse af Lafene og cytochrom P450 3A4 (CYP3A4)-hæmmere kan resultere i øget plasmakoncentration af fentanyl, hvilket kan øge eller forlænge både terapeutisk virkning og bivirkninger og medføre alvorlig respirationsdepression. Graden af interaktion med potente CYP3A4-hæmmere forventes at være større end med svage eller moderate CYP3A4-hæmmere. Der er rapporteret tilfælde af alvorlig respirationsdepression efter samtidig administration af CYP3A4-hæmmere og transdermal fentanyl, herunder et tilfælde med dødelig udgang efter samtidig administration med en moderat CYP3A4-hæmmer. Samtidig anvendelse af CYP3A4-hæmmere og Lafene frarådes, medmindre patienten overvåges tæt (se pkt. 4.4). Eksempler på stoffer, der kan øge fentanylkoncentrationen, er: amiodaron, cimetidin, clarithromycin, diltiazem, erythromycin, fluconazol, itraconazol, ketoconazol, nefazodon, ritonavir, verapamil og voriconazol (listen er ikke udtømmende). Efter administration af svage, moderate eller potente CYP3A4-hæmmere sammen med i.v.-administration af korttidsvirkende fentanyl blev fentanyl-clearance generelt nedsat ≤25 %, men med ritonavir (en potent CYP3A4-hæmmer) reduceredes fentanyl-clearance gennemsnitligt med 67 %. Omfanget af interaktion mellem CYP3A4-hæmmere og langtidsvirkende transdermal fentanyl kendes ikke, men kan være mere udtalt end med korttidsvirkende intravenøs administration.

*Cytochrome P450 3A4 (CYP3A4)-induktorer*

Samtidig anvendelse af transdermalt fentanyl og CYP3A4-induktorer kan resultere i et fald i plasmakoncentrationen af fentanyl og en reduceret terapeutisk virkning. Der skal udvises forsigtighed ved samtidig anvendelse af CYP3A4-induktorer og Lafene. Det kan være nødvendigt at øge dosis af Lafene eller at skifte til et analgetikum med et andet aktivt stof. Nedsættelse af fentanyldosis og omhyggelig overvågning tilrådes forud for seponering af samtidig behandling med en CYP3A4-induktor. Induktorens virkning falder gradvist og kan resultere i øgede plasmakoncentrationer af fentanyl, som kan øge eller forlænge både terapeutisk virkning og bivirkninger og forårsage alvorlig respirationsdepression. Omhyggelig overvågning skal fortsættes, indtil der opnås en stabil lægemiddelvirkning. Eksempler på stoffer, der kan nedsætte plasmakoncentrationen af fentanyl, er: carbamazepin, phenobarbital, phenytoin og rifampicin (listen er ikke udtømmende).

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

* 1. **Fertilitet, graviditet og amning**Graviditet

Der er ikke tilstrækkelige data for gravide kvinders brug af Lafene. Reproduktionstoksicitet er set i dyreforsøg (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker kendes ikke, selvom det er set at fentanyl givet som i.v.-anæstesi passerer placenta i tidlige humane graviditeter. Der er rapporteret om neonatale abstinenssymptomer hos nyfødte børn af mødre med langtidsforbrug af Lafene under graviditeten. Lafene plaster bør kun anvendes på tvingende indikation under graviditet.

Lafene må ikke anvendes under fødsel, da det ikke må anvendes til behandlingen af akutte eller post-operative smerter (se pkt. 4,3). Derudover kan Lafene resultere i respirationsdepression hos det nyfødte barn, da fentanyl passerer placenta.

Amning

 Fentanyl udskilles i modermælk og kan medføre sedation og respirationsdepression hos brystbarnet. Derfor bør amningen indstilles under behandling med Lafene og i mindst 72 timer efter fjernelse af plastret.

Fertilitet

Der er ingen kliniske data om indvirkningen af fentanyl på fertilitet. Visse rottestudier har vist reduceret fertilitet og øget embryo-mortalitet ved maternelt toksiske doser (se pkt. 5.3).

* 1. **Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Lafene kan påvirke de fysiske og/eller psykiske evner, der kræves for at kunne udføre potentielt farlige opgaver, som f.eks. at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

* 1. **Bivirkninger**

Sikkerheden af transdermalt fentanyl plaster er undersøgt hos 1.565 voksne og 298 pædiatriske forsøgspersoner, der deltog i 11 kliniske forsøg (1 dobbelt-blindt og placebokontrolleret, 7 åbne med aktiv kontrol og 3 åbne uden kontrol) vedrørende behandling af kroniske maligne eller non-maligne smerter. Forsøgspersonerne tog mindst 1 dosis af transdermalt fentanyl plaster og frembragte dermed sikkerhedsdata. Baseret på de samlede sikkerhedsdata fra disse kliniske studier, var den hyppigst rapporterede bivirkning (forekomst ≥10 %): kvalme (35,7%), opkastning (23,2%), obstipation (23,1%), søvnighed (15,0%), svimmelhed (13,1%) og hovedpine (11,8).

De bivirkninger, der er blevet rapporteret ved brug af transdermalt fentanyl plaster fra disse kliniske forsøg, inklusive ovennævnte bivirkninger, og efter markedsføring, er anført nedenfor i tabel 5.

Følgende frekvenser er anvendt til beskrivelse af hyppigheder for de opståede bivirkninger:

Meget almindelig (> 1/10), almindelig (> 1/ 100 < 1/10), ikke almindelig (>1/1000 < 1/100), sjælden (> 1/10.000 <1/1000), Meget sjælden (<1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Bivirkningerne er opstillet efter systemorganklasse og hyppighed, og de alvorligste bivirkninger i hver hyppighedsgruppe er anført først.

**Tabel 5: Bivirkninger hos voksne og pædiatriske patienter**

| **Organklasse** | **Hyppighed** |
| --- | --- |
| **Meget almindelig** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** |  | **Ikke kendt** |
| **Immunsystemet** |  | Hypersensitivitet |  |  |  | Anafylaktisk shock, Anafylaktisk reaktion, Anafylaktoid reaktion |
| **Det endokrine system** |  |  |  |  |  | Androgenmangel |
| **Metabolisme og ernæring** |  | Anoreksi  |  |  |  |  |
| **Psykiske forstyrrelser** |  | Søvnløshed, Depression, Angst, Konfusion, Hallucinationer  | Agitation, Desorientering, Eufori |  |  | Delirium, -afhængighed |
| **Nervesystemet** | Døsighed, Svimmelhed, Hovedpine | Tremor, Paræstesi | Hypoæstesi, Krampeanfald (inkl. kloniske kramper og grand mal kramper) Amnesi,bevidst-hedssvækkelse, bevidsthedstab |  |  |  |
| **Øjne** |  |  | Sløret syn | Miosis |  |  |
| **Øre og labyrint** |  | Svimmelhed |  |  |  |  |
| **Hjerte** |  | Palpitationer, Takykardi  | Bradykardi, Cyanose |  |  |  |
| **Vaskulære sygdomme** |  | Hypertension | Hypotension |  |  |  |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |  | Dyspnø | Respirations­depression, Åndenød | Apnø, Hypoventilation |  | Bradypnø |
| **Mave-tarm-kanalen** | Kvalme, Opkastning, Obstipation | Diaré, Mundtørhed, Abdominal­smerter, Øvre abdomominal­smerter, Dyspepsi | IleusDysfagi | Subileus |  |  |
| **Hud og subkutane væv** |  | Hyperhidrose, Pruritus, Udslæt, Erytem  | Eksem, Allergisk dermatitis, Hudlidelser, Dermatitis, Kontaktderma­titis |  |  |  |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |  | Muskelspasmer | Muskelsammen­trækninger |  |  |  |
| **Nyrer og urinveje**  |  | Urinretention |  |  |  |  |
| **Det reproduktive system og mammae** |  |  | Erektil dysfunktion, Seksuel dysfunktion |  |  |  |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** |  | Træthed, Perifert ødem, Asteni, Utilpashed, Kuldefornem­melse | Reaktioner på applikations­stedet, Influenzalignen­de symptomer, Fornemmelse af ændringer i kropstempera­turen, Overfølsomhed på applikations­stedet, seponerings-syndrom, pyreksi\* | Dermatitis på applikations­stedet, Eksem på applikations­stedet |  | Lægemiddeltolerance |

\* Den tildelte hyppighed (ikke almindelig) er udelukkende baseret på analyser af forekomsten i kliniske studier hos børn og voksne med ikke-cancerrelaterede smerter.

*Pædiatriske patienter*

Transdermalt fentanyl plaster sikkerhed er blevet evalueret hos 289 pædiatriske patienter (<18 år), som deltog i 3 kliniske studier vedrørende behandling af kroniske eller konstante smerter af malign eller non-malign oprindelse. Disse forsøgspersoner fik mindst 1 dosis transdermalt fentanyl plaster og frembragte dermed sikkerhedsdata (se pkt. 5.1).

Sikkerhedsprofilen hos børn og unge i behandling med transdermalt fentanyl plaster svarede til den, der sås hos voksne. Der blev ikke identificeret nogen risiko for den pædiatriske population udover den, der forventes ved brug af opioider til smertelindring i forbindelse med alvorlig sygdom, og der synes ikke at være nogen specifik risiko forbundet med transdermalt fentanyl plaster til børn ned til 2 år, når lægemidlet anvendes som anvist.

Baseret på de samlede sikkerhedsdata fra disse 3 kliniske studier hos pædiatriske forsøgspersoner var de hyppigst rapporterede bivirkninger (forekomst ≥10 %): opkastning (33,9 %), kvalme (23,5 %), hovedpine (16,3 %), obstipation (13,5 %), diarré (12,8 %) og pruritus (12,8 %).

*Tolerance*

Der kan udvikles tolerance ved gentagen brug.

*Lægemiddelafhængighed*

Gentagen brug af Lafene kan medføre lægemiddelafhængighed, selv ved terapeutiske doser. Risikoen for lægemiddelafhængighed er forskellig og afhænger af patientens individuelle risikofaktorer, doseringen og varigheden af opioidbehandling (se punkt 4.4).

Opioid-abstinenssymptomer (som kvalme, opkastning, diarré, angst og kulderystelser) er mulige efter skift fra tidligere opioidanalgetika til Lafene og hvis behandlingen stoppes pludseligt (se pkt. 4.2 og 4.4).

Der har været meget sjældne rapporter om nyfødte med neonatale abstinenssymptomer, når mødre har anvendt transdermalt fentanyl plaster til langtidsbehandling under graviditet (se pkt. 4.6).

Der er rapporteret tilfælde af serotoninsyndrom, når fentanyl blev administreret samtidigt med udpræget serotonerge lægemidler (se pkt. 4.4 og 4.5).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

* 1. **Overdosering**

Symptomer og tegn

Manifestationer på overdosering af fentanyl er forstærkede farmakologiske virkninger, den mest alvorlige er respirationsdepression. Der er også observeret toksisk leukoencefalopati ved overdosering af fentanyl.

Behandling

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

Respirationsdepression, efter en overdosis, kan vare længere end virkningen af opioidantagonisten. Intervallet mellem dosis af i.v. antagonist skal bestemmes med omhu, da der er risiko for reversering af den narkotiske virkning efter at plastret er fjernet; gentagen administration eller fortsat infusion af naloxon kan være nødvendig. Reversering af den narkotiske virkning kan medføre akutte smerter og frigivelse af katekolaminer.

Hvis den kliniske situation berettiger til det, skal der anlægges og opretholdes åben luftvej, om muligt med en orofaryngeal luftvej eller endotracheal slange, og der skal gives ilt og understøttet eller kontrolleret vejrtrækning efter behov.

Tilstrækkelig legemstemperatur og væskeindtag skal opretholdes.

I tilfælde af alvorlig eller vedvarende hypotension kan der være tale om hypovolæmi, og tilstanden skal behandles med passende parenteral væsketerapi.

* 1. **Udlevering**

 A§4 (kopieringspligtigt)

1. **FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**
	1. **Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Nervesystemet; analgetika; opioider; phenylpiperidin-derivater, ATC-kode: N02AB03

Virkningsmekanisme

Fentanyl er et opioid­analgetikum, der overvejende påvirker μ-opioidreceptoren. Fentanyls primære terapeutiske virkning er analgesi og sedation.

Pædiatrisk population

Sikkerheden af fentanyl depotplaster blev vurderet i tre åbne studier af 289 børn med kroniske smerter. Børnene var mellem 2 og 17 år gamle. 80 af børnene var mellem 2 og 6 år gamle. Af de 289 forsøgspersoner, der deltog i disse 3 studier, indledte 110 behandling med transdermalt fentanyl plaster med en dosis på 12 mikrog/time. Af disse 110 patienter havde 23 (20,9 %) tidligere fået <30 mg orale morphinækvivalenter dagligt, 66 (60,0 %) havde fået 30 til 44 mg orale morphinækvivalenter dagligt, og 66 (60.0%) havde fået 30 til 44 mg orale morphinækvivalenter dagligt, og 12 (10,9 %) havde fået mindst 45 mg orale morphinækvivalenter dagligt (der er ingen tilgængelige data for 9 forsøgspersoner [8,2 %]). Startdoser på 25 mikrog/time og højere blev brugt af de resterende 179 patienter, hvoraf 174 (97,2 %) før havde været i behandling med daglige opioiddoser på mindst 45 mg orale morphinækvivalenter. Blandt de resterende 5 forsøgspersoner med en startdosis på mindst 25 mikrog/time, hvis tidligere opioiddosis var <45 mg orale morphin­ækvivalenter dagligt, havde 1 (0,6 %) tidligere fået <30 mg orale morphinækvivalenter dagligt, og 4 (2,2 %) havde fået 30 til 44 mg orale morphinækvivalenter dagligt (se pkt. 4.8).

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 tolerans. Tendensen til udvikling af tolerans kan variere betydeligt hos forskellige personer.

Sikkerheden af fentanyl depotplaster blev vurderet i tre åbne studier af 293 børn med kroniske smerter. Børnene var mellem 2 og 18 år; hvor 66 af børnene var mellem 2 og 6 år gamle. I disse studier blev 30-45 mg oral morphin daglig erstattet med 1 fentanyl depotplaster på 12 mikrogram/time. Startdoser på 25 mikrogram/time og højere blev brugt af 181 patienter, som før havde været under behandling med daglige opioid-doser på mindst 45 mg oralt morphin.

* 1. **Farmakokinetiske egenskaber**

Lafene frigiver fertanyl kontinuerligt til det systemiske kredsløb i en påsætningsperiode på 72 timer. Efter påsætning af Lafene absorberer huden under plastret fentanyl, og et depot af fentanyl koncentreres i de øvre hudlag. Fentanyl bliver herefter tilgængeligt for det systemiske kredsløb. Polymermatricen og diffusionen af fentanyl gennem hudlagene sikrer, at frigivelseshastigheden er relativt konstant. Det er den koncentrationsgradient, der eksisterer mellem plastret og den lavere koncentration i huden, der driver lægemidlets frigivelse. Den gennemsnitlige biotilgængelighed af fentanyl efter påsætning af det transdermale plaster er 92 %.

Efter den første påsætning af Lafene stiger serumkoncentrationen af fentanyl gradvist, indtil denne stigning flader ud 12-24 timer efter påsætningen, hvorefter koncentrationen forbliver relativt konstant i resten af de 72 timer. Ved slutningen af 72-timers perioden efter det andet plaster opnås *steady state* serumkoncentration, som opretholdes under de efterfølgende påsætninger af plastre med samme styrke. På grund af akkumulering er AUC og Cmax over et doseringsinterval ved *steady state* cirka 40 % højere end efter en enkelt påsætning. Patienterne opnår og opretholder en s*teady state* serumkoncentration, der afhænger af de individuelle variationer i hudens permeabilitet og kroppens clearance af fentanyl. Der er observeret store inter-individuelle forskelle i plasmakoncentrationen.

En farmakokinetisk model peger på, at serumkoncentrationen af fentanyl kan øges med 14 % (interval 0-26 %), hvis et nyt plaster påsættes efter 24 timer i stedet for efter de anbefalede 72 timer.

Forhøjelse af hudtemperaturen kan øge absorptionen af transdermalt administreret fentanyl (se pkt. 4.4). En forhøjelse af hudtemperaturen ved hjælp af en varmepude på lav indstilling over Lafene-plastret i de første 10 timer af en enkelt påsætning øgede den gennemsnitlige AUC for fentanyl 2,2 gange og den gennemsnitlige koncentration ved afslutningen af varmebehandlingen med 61 %.

*Fordeling*

Fentanyl fordeles hurtigt til forskellige væv og organer, som antydet af det store distributionsvolumen (3 til 10 l/kg efter intravenøs administration til patienter). Fentanyl akkumuleres i skeletmuskulatur og fedtvæv og frigives langsomt til blodet.I et studie med cancerpatienter, der blev behandlet med transdermalt fentanyl, var plasmaproteinbindingen i gennemsnit 95 % (interval 77-100 %). Fentanyl passerer nemt blod-hjernebarrieren, ligesom det passerer placenta og udskilles i mælk.

*Biotransformation*

Fentanyl er et lægemiddelstof med en høj clearance, og det bliver hurtigt og ekstentivt metaboliseret, hovedsageligt af CYP3A4 i leveren. Hovedmetabolitten, norfentanyl, og andre metabolitter er inaktive. Det lader ikke til, at huden metaboliserer fentanyl administreret transdermalt. Dette blev påvist i et humant keratinocyt-assay og i kliniske forsøg, hvor 92 % af den dosis, der blev frigivet fra plastret, blev påvist som uomdannet fentanyl i den systemiske cirkulation.

*Udskillelse*

Efter plasterapplikation i 72 timer ligger fentanyls gennemsnitlige halveringstid i intervallet fra 20 til 27 timer. Som følge af den fortsatte absorption af fentanyl fra huden efter fjernelse af plastret er fentanyls halveringstid efter transdermal administration omkring 2 til 3 gange længere end efter i.v.-administration.

Efter intravenøs administration ligger de gennemsnitlige værdier for fentanyls samlede clearance på tværs af studierne generelt mellem 34 og 66 l/time.

Inden for 72 timer efter i.v.-administration af fentanyl udskilles cirka 75 % af dosis i urinen og cirka 9 % af dosis i fæces. Udskillelsen sker primært som metabolitter, og mindre end 10 % af dosis udskilles som uomdannet aktivt stof.

Linearitet/non-linearitet

De opnåede serumkoncentrationer af fentanyl er proportionale med Lafene-plastrets styrke. Farmakokinetikken af transdermal fentanyl ændres ikke ved gentagen applikation.

*Farmakokinetik/ farmakodynamiske forhold*

 Der er en høj inter-individuel variabilitet i fentanyls farmakokinetik, i forholdet mellem fentanylkoncentration, terapeutisk virkning og bivirkninger og i opioidtolerans. Den mindste effektive fentanylkoncentration afhænger af smerteintensiteten og af tidligere opioidbehandling. Både den mindste effektive koncentration og den toksiske koncentration øges ved toleransudvikling. Et optimalt terapeutisk koncentrationsinterval for fentanyl kan derfor ikke fastsættes. Justering af den individuelle fentanyldosis skal baseres på patientens respons og toleransniveau. Der skal tages højde for en forsinkelse på 12 til 24 timer efter påsætning af det første plaster og efter dosisøgning.

Særlige populationer

*Ældre*

Data fra studier med intravenøst fentanyl tyder på, at ældre patienter kan have nedsat clearance og forlænget halveringstid, og at de kan være mere følsomme over for lægemidlet end yngre patienter. I et studie med transdermal fentanyl plaster havde raske ældre forsøgspersoner en fentanylfarmakokinetik, som ikke afveg væsentligt fra raske unge menneskers, selv om de maksimale serumkoncentrationer havde en tendens til at være lavere, og den gennemsnitlige halveringstid var forlænget til ca. 34 timer. Ældre patienter bør observeres nøje for tegn på fentanyltoksicitet, og om nødvendigt skal dosis reduceres (se pkt. 4.4).

*Nedsat nyrefunktion*

Indvirkningen af nedsat nyrefunktion på fentanyls farmakokinetik forventes at være begrænset, fordi mindre end 10 % fentanyl udskilles uomdannet i urinen, og der ikke er kendte aktive metabolitter, der elimineres via nyrerne. Men eftersom indvirkningen af nedsat nyrefunktion på fentanyls farmakokinetik ikke er blevet evalueret, skal der udvises forsigtighed (se pkt. 4.2 og 4.4).

*Nedsat leverfunktion*

Patienter med nedsat leverfunktion skal observeres nøje for tegn på fentanyltoksicitet, og dosis af Lafene skal om nødvendigt reduceres (se pkt. 4.4). Data for forsøgspersoner med cirrose og simulerede data fra forsøgspersoner med forskellige grader af nedsat leverfunktion, der blev behandlet med transdermal fentanyl, antyder, at fentanylkoncentrationen kan være forhøjet og fentanyl-clearance nedsat sammenlignet med forsøgspersoner med normal leverfunktion. Simuleringerne peger på, at *steady state* AUC for patienter med leversygdom i Child-Pugh klasse B (Child-Pugh-score = 8) vil være cirka 1,36 gange højere sammenlignet med patienter med normal leverfunktion (klasse A; Child-Pugh-score = 5,5). For patienter med leversygdom i klasse C (Child-Pugh-score = 12,5) tyder resultaterne på, at fentanyl akkumuleres ved hver administration, hvilket medfører, at disse patienter har et cirka 3,72 gange større AUC ved *steady state*.

*Pædiatrisk population*

Fentanylkoncentrationen blev målt hos mere end 250 børn i alderen fra 2 til 17 år, som fik påsat fentanyl-plastre i intevallet fra 12,5 til 300 mikrog/time. Justeret for legemsvægt synes clearance (l/time/kg) at være cirka 80 % højere hos børn i alderen 2 til 5 år og 25 % højere hos børn i alderen 6 til 10 år sammenlignet med børn i alderen 11 til 16 år, som forventes at have en clearance, der svarer til voksnes. Der er taget hensyn til disse resultater ved fastsættelse af dosisanbefalingerne for pædiatriske patienter (se pkt. 4.2 og 4.4).

* 1. **Non-kliniske sikkerhedsdata**

De prækliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af toksicitet efter gentagne doser.

Der er udført standardstudier af reproduktions- og udviklingstoksicitet med parenteral administration af fentanyl. I et rottestudie påvirkede fentanyl ikke handyrenes fertilitet. Nogle forsøg med hunrotter viste nedsat fertilitet og øget embryonal mortalitet.

Virkningerne på embryonet skyldtes maternel toksicitet og ikke en direkte indvirkning af stoffet på det udviklende embryon. Der sås ingen tegn på teratogene virkninger i studier hos to arter (rotter og kaniner). I et studie af præ- og postnatal udvikling sås en signifikant nedsat overlevelsesrate for afkommet ved doser, der medførte en lille reduktion i moderdyrets vægt. Denne virkning kan enten skyldes ændringer i moderdyrets pleje eller en direkte indvirkning af fentanyl på ungerne. Der sås ingen indvirkning på afkommets somatiske udvikling og adfærd.

Tests af mutagenicitet i bakterier og gnavere gav negative resultater. Fentanyl inducerede mutagene virkninger i pattedyrsceller *in vitro* i lighed med andre opioidanalgetika. En mutagen risiko ved anvendelse af terapeutiske doser forekommer at være usandsynlig, eftersom virkningen kun sås ved høje koncentrationer.

Et karcinogenicitetsstudie (daglige subkutane injektioner af fentanylhydrochlorid i to år hos Sprague Dawley-rotter) gav ingen resultater, der kunne tyde på et onkogent potentiale.

1. **FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**
	1. **Hjælpestoffer**

Beskyttelsesfolie, forside

Polyethylenterephthalatfolie behandlet med flourcarbon.

Beskyttelsesfolie, bagside

Pigmenteret Polyethylenterephthalat/ethylenvinylacetat copolymer folie

Klæbelag mod præparatet

 Silokoneret adhæsivum (dimethicon, silicat resin)

 Dimethicon

 Membran, der kontrollerer frigivelseshastigheden

 Ethylenvinylacetat copolymer folie

Klæbelag mod huden

 Silokoneret adhæsivum (dimethicon, silicat resin)

 Dimethicon

 Frigivelsesfolie

 Polyethylenterephthalatfolie behandlet med flourcarbon

Blæk til tryk

Beige og orange eller rød eller grøn eller blå eller grå.

* 1. **Uforligeligheder**

For at undgå påvirkning af den klæbende del af plastret, bør cremer, olier, lotions

og pudder ikke anvendes på huden, når plastret skal påsættes.

* 1. **Opbevaringstid**

3 år.

* 1. **Særlige opbevaringsforhold**

 Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

 Opbevares i original pakning for at beskytte mod fugt.

* 1. **Emballagetype og pakningsstørrelser**

Hvert plaster er indlagt mellem to lag af multilaminatfolie, som indeholder aluminiumfolie som den primære komponent påført et lag af ionomer resin, der er i direkte kontakt med produktet. De to lag af multilaminatfolie er hæftet sammen med en forsegling i kanterne, så produktet er lukket i et børnesikkert brev.

Pakningsstørrelser

Pakning med 3 individuelt forseglede depotplastre.

Pakning med 4 depotsplastre.

Pakning med 5 individuelt forseglede depotplastre.

Pakning med 8 depotplastre.

Pakning med 9 depotplastre.

Pakning med 10 individuelt forseglede depotplastre.

Pakning med 16 individuelt forseglede depotplastre.

Pakning med 19 depotplastre.

Pakning med 20 individuelt forseglede depotplastre.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

* 1. **Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

 Selv efter brug er der store mængder fentanyl tilbage i plastrene. Brugte plastre skal foldes sammen så den klæbende side af plasteret klæber mod sig selv og detrueres på en sikker måde. Ubrugte plastre skal afleveres på apoteket (hospitalet) i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Lavipharm SA

Agias Marinas Street

 Peania, Attica, GR-190 02

 Grækenland

 **Repræsentant**

 2care4 Generics ApS

 Stenhuggervej 12-14

 6710 Esbjerg V

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 12 mikrogram/time: 48090

 25 mikrogram/time: 45542

 50 mikrogram/time: 45543

 75 mikrogram/time: 45544

 100 mikrogram/time: 45545

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 16. juli 2010 (depotplastre 25, 50, 75 og 100 mikrogram/time)

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 2. december 2024