

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Fentanyl Actavis 25 míkróg/klst. forðaplástur
Fentanyl Actavis 50 míkróg/klst. forðaplástur
Fentanyl Actavis 75 míkróg/klst. forðaplástur
Fentanyl Actavis 100 míkróg/klst. forðaplástur

2. INNIHALDSLÝSING

Fentanyl Actavis 25 míkróg/klst. forðaplástur
Úr hverjum plástri losna 25 míkróg af fentanýli á klukkustund. Hver 7,5 cm² plástur inniheldur 4,125 mg af fentanýli.

Fentanyl Actavis 50 míkróg/klst. forðaplástur
Úr hverjum plástri losna 50 míkróg af fentanýli á klukkustund. Hver 15 cm² plástur inniheldur 8,25 mg af fentanýli.

Fentanyl Actavis 75 míkróg/klst. forðaplástur
Úr hverjum plástri losna 75 míkróg af fentanýli á klukkustund. Hver 22,5 cm² plástur inniheldur 12,375 mg af fentanýli.

Fentanyl Actavis 100 míkróg/klst. forðaplástur
Úr hverjum plástri losna 100 míkróg af fentanýli á klukkustund. Hver 30 cm² plástur inniheldur 16,5 mg af fentanýli.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Forðaplástur

Hver plástur: Gegnsær og litlaus plástur með blárri áletrun á þynnu á bakhlið: „fentanyl 25 µg/h“/, „fentanyl 50 µg/h“/, „fentanyl 75 µg/h“/, „fentanyl 100 µg/h“.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Fullorðnir:

Lyfið er ætlað gegn verulegum, langvinnum verkjum sem aðeins er hægt að meðhöndla nægilega vel með ópíóíð verkjalyfjum.

Börn:

Langtímameðferð gegn verulegum langvinnum verkjum hjá börnum sem fá meðferð með ópíóíð lyfjum frá 2 ára aldri.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Fullorðnir:

Skömmtun er einstaklingsbundin og fer eftir fyrri notkun ópíóíða hjá sjúklingnum og tekur tillit til:

- hugsanlegrar þolmyndunar,
- almennu ástandi sjúklings, heilsufari hans og
- alvarleika sjúkdómsins.

Fentanýl skammturinn er stilltur hjá hverjum og einum og ætti að meta hann reglulega eftir hverja gjöf.

Sjúklingar sem fá meðferð með ópíóíðum í fyrsta sinn

Klínísk reynsla af meðferð með *Fentanyl Actavis* hjá sjúklingum sem ekki hafa fengið meðferð með ópíóíðum áður er takmörkuð. Ef meðferð með *Fentanyl Actavis* er talin viðeigandi hjá sjúklingum sem ekki hafa fengið meðferð með ópíóíðum áður, er mælt með því að meðferð sé hafin með lágum skömmtum af skammverkandi ópíóíðum sem eru stækkaðir smám saman.

Hægt er að fá forðaplástra með losunarhraða 12,5 míkróg/klst. og ætti að nota þá við

upphafsskömmtun. Sjúklingar geta síðan skipt yfir í plástra með losunarhraða 25 míkróg/klst.

Skammtinn má síðan hækka eða lækka, eftir þörfum í þrepum sem eru 12 eða 25 míkróg/klst. til að ná lægsta skammti sem hentar af *Fentanyl Actavis*, háð svörun og þörf fyrir aðra viðbótar verkjastillingu (sjá kafla 4.4). Ekki er ráðlagt að hefja meðferð hjá mjög öldruðum eða veikburða sjúklingum með *Fentanyl Actavis*, þar sem næmi þeirra fyrir meðferð með ópíóíðum er þekkt.

Í þessum tilvikum væri æskilegra að hefja meðferð með lágum skömmtum af hraðlosnandi morfíni og ávísa *Fentanyl Actavis* eftir að kjörskömmtun hefur verið ákvörðuð.

Hjá sjúklingum með þol fyrir ópíóíðum

Upphafsskammtinn af *Fentanyl Actavis* skal byggja á fyrri þörf fyrir ópíóíð verkjalyf á 24 klst.

Þegar skipt er af öðrum ópíóíðum

Þegar skipt er af ópíóíðum til inntöku eða utan meltingarveggar yfir á meðferð með fentanýli skal reikna upphafsskammtinn út á eftirfarandi hátt:

1. Reikna skal út það magn verkjastillandi lyfja sem reyndist þörf fyrir síðastliðnar 24 klst.

2. Ákvarða skal samsvarandi skammta af fentanýli á eftirfarandi hátt:

- a) samkvæmt töflu 1 þegar skipta á frá morfíni til inntöku yfir á fentanýl þegar gæta þarf hófsemi við skömmtun ópíóíða (umbreytingarhlutfall morfíns til inntöku miðað við fentanýl um húð jafngildir 150:1)
- b) samkvæmt töflu 2 fyrir sjúklinga sem eru á stöðugri ópíóíð meðferð sem þeir þola vel (umbreytingarhlutfall morfíns til inntöku miðað við fentanýl um húð jafngildir 100:1)
- c) samkvæmt töflu 3 fyrir börn og unglunga. Skipt af morfíni til inntöku yfir á fentanýl (umbreytingarhlutfall morfíns til inntöku miðað við fentanýl um húð jafngildir 150:1)

Tafla 1: Ráðlagðir upphafsskammtar af fentanýl forðaplástrum samkvæmt daglegri notkun morfíns til inntöku (fyrir sjúklinga þegar gæta þarf hófsemi við skömmtun ópíóíða)

Morfín til inntöku á 24 klst. (mg/dag)	Fentanýl forðaplástur (míkróg/klst.)
< 90	25
90 - 134	37
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

Tafla 2: Ráðlagðir upphafsskammtar af fentanýl forðaplástrum samkvæmt daglegri notkun morfíns til inntöku (fyrir sjúklinga sem eru á stöðugri ópíóíð meðferð sem þeir þola vel)

Skammtur af morfíni til inntöku (mg/24 klst.)	Fentanýl forðaplástur (míkróg/klst.)
< 60	12,5
60-89	25
90-149	50
150-209	75
210-269	100
270-329	125
330-389	150
390-449	175
450-509	200
510-569	225
570-629	250
630-689	275
690-749	300

Með því að nota saman nokkra forðaplástra er hægt að fá fram losunarhraða fentanýls sem er yfir 100 míkróg/klst.

Hætta skal fyrri verkjalyfjameðferð smám saman frá því að fyrsti plásturinn er settur á þar til verkjastillandi verkun er náð með *Fentanyl Actavis*. Vegna þess að þéttni fentanýls í sermi hækkar smám saman á 24 klst. skal ekki gera upphaflegt mat á verkjastillandi áhrifum *Fentanyl Actavis* fyrir en plásturinn hefur verið á í sólarring, bæði hjá sjúklingum sem ekki hafa áður fengið öfluga ópíóíða og sjúklingum sem myndað hafa þol fyrir ópíóíðum.

Skammtaáðlögun og viðhaldsmeðferð

Skipta skal um plásturinn á 72 klst. fresti. Skammtaáðlögun skal vera einstaklingsbundin þar til verkjastillandi verkun fæst. Hjá sjúklingum sem finna fyrir verulega minnkaðri verkun 48-72 klst. eftir að plásturinn er settur á gæti þurft að skipta um fentanýl forðaplástur eftir 48 klst.

Plástrar með losunarhraða 12,5 míkrog/klst. eru fáanlegir og henta við skammtaaðlögun á lægra skammtasviði. Ef verkjastillandi áhrif eru ekki nægileg eftir fyrsta plásturinn má hækka skammtinn eftir 3 daga, þar til æskileg áhrif fást hjá hverjum sjúklingi. Þegar skammtaaðlögun er nauðsynleg skal hún yfirleitt gerð í eftirfarandi þrepum frá 25 míkrog/klst. upp í 75 míkrog/klst.: 25 míkrog/klst., 37 míkrog/klst., 50 míkrog/klst., 62 míkrog/klst. og 75 míkrog/klst.; síðan skal yfirleitt aðlaga skammta í 25 míkrog/klst. þrepum, þó taka skuli tillit til þarfa fyrir viðbótar verkjastillingu (morfin til inntöku 90 mg/dag \approx *Fentanyl Actavis* 25 míkrog/klst.) og stöðu verkja hjá sjúklingnum. Nota má meira en einn *Fentanyl Actavis* plástur til að ná skammtinum sem sóst er eftir.

Sjúklingar gætu þurft á að halda reglulegum viðbótarskömmum af skjótvirkum verkjalyfjum við „gegnumbrotsverkjum“. Íhuga ætti viðbótarmeðferð eða aðra meðferð til verkjastillingar þegar skammtar af fentanýl forðaplástrum fara yfir 300 míkrog/klst.

Greint hefur verið frá fráhrarfseinkennum (sjá kafla 4.8) þegar skipt er af langvinnri morfinmeðferð yfir á fentanýl plástra þrátt fyrir nægileg verkjastillandi áhrif. Ef fráhrarfseinkenni koma fram er ráðlagt að meðhöndla þau með stuttverkandi morfíni í lágum skömmum.

Meðferð hætt

Ef nauðsynlegt er að hætta notkun *Fentanyl Actavis*, skal hefja notkun annarra ópíóíða smám saman, byrjað í lágum skammti og hann hækkaður hægt. Þetta er vegna þess að eftir að plásturinn er fjarlægður lækkar þéttni fentanýls smám saman, með meðal loka helmingunartíma frá 13 til 25 klst. Almennt skal hætta notkun ópíóíð verkjalyfja smám saman til að koma í veg fyrir fráhrarfseinkenni (ógleði, uppköst, niðurgang, kvíða og vöðvaskjálfta). Ekki skal nota töflur 1 og 2 til að skipta af fentanýl plástrum yfir á morfinmeðferð.

Notkun hjá öldruðum sjúklingum

Upplýsingar úr rannsóknum með fentanýli í bláæð benda til að aldrið sjúklingar geti verið með skerta úthreinsun, lengri helmingunartíma og verið næmari fyrir lyfinu en yngri sjúklingar. Rannsóknir með *Fentanyl Actavis* hjá öldruðum sjúklingum sýndu að lyfjahvörf fentanýls voru ekki verulega frábrugðin hjá öldruðum og ungum sjúklingum, þó þéttni í sermi hefði tilhneigingu til að vera hærri. Fylgjast skal vel með einkennum eitruverkana fentanýls hjá öldruðum sjúklingum, langt leiddum eða fötluðum sjúklingum og lækka skammta ef þörf krefur.

Ekki er ráðlagt að hefja meðferð með *Fentanyl Actavis* hjá mjög öldruðum eða þróttlitlum sjúklingum, vegna þess að vitað er að þeir eru viðkvæmir fyrir meðferð með ópíóíðum. Í þessum tilvikum er æskilegra að hefja meðferð með lágum skömmum af hraðlosandi morfíni og ávísa *Fentanyl Actavis* eftir að kjörskömmun hefur verið ákvörðuð.

Börn og unglingar

Unglingar 16 ára og eldri:

Fylgið skammtaleiðbeiningum fyrir fullorðna.

Börn 2 til 16 ára að aldri:

Fentanyl Actavis skal aðeins **gefa börnum sem þola ópíóíða (á aldrinum 2 til 16 ára)** og eru að fá a.m.k. jafngildi 30 mg af morfíni til inntöku á dag. Sjá töflu 3. Ráðlagðir upphafsskammtar af fentanýl forðaplástrum samkvæmt daglegri notkun morfíns til inntöku, varðandi skipti af ópíóíðum til inntöku yfir á *Fentanyl Actavis*.

Tafla 3: Ráðlagðir upphafsskammtar af fentanýl forðaplástrum samkvæmt daglegri notkun morfíns til inntöku¹ (hjá börnum²)

Morfín til inntöku á 24 klst. (mg/dag)	Fentanýl forðaplástur (míkrog/klst.)
30 - 44	12
45 - 134	25

¹ Í klínískum rannsóknum voru daglegir skammtar af morfíni til inntöku á þessum bilum notaðir til grundvallar við skipti yfir í fentanýl forðaplástra

² Skipti yfir í skammta af fentanýl forðaplástrum sem eru hærri en 25 míkrog/klst. er eins fyrir börn og fullorðna

Aðeins liggja fyrir takmarkaðar upplýsingar úr klínískum rannsóknum hjá börnum sem fá meira en 90 mg af morfíni til inntöku á dag. Í rannsóknum hjá börnum var gætt hófsemi við útreikninga á skömmtum af fentanýl forðaplástrum: í stað 30 mg til 44 mg af morfíni til inntöku eða samsvarandi ópíóíðskammts var notaður einn *Fentanyl Actavis* 12 míkróg/klst. plástur.

Athugið að þessi breytingaráætlun fyrir börn á aðeins við þegar skipt er af morfíni til inntöku (eða jafngildi þess) yfir á *Fentanyl Actavis* forðaplástra. Breytingaráætlunina skal ekki nota til að skipta af *Fentanyl Actavis* yfir á aðra ópíóíða, þar sem ofskömmun gæti þá orðið.

Verkjastillandi áhrif fyrsta skammtsins af *Fentanyl Actavis* plástri ná ekki hámarki fyrstu 24 klst. Því skal gefa sjúklingnum fyrstu 12 klst. eftir að skipt er yfir á *Fentanyl Actavis* sama reglulega skammtinn af verkjalyfjum og áður. Næstu 12 klst. skal gefa verkjalyf samkvæmt klínískri þörf.

Þar sem hámarksþéttni fentanýls næst eftir 12 til 24 klst. meðferð, er ráðlagt að fylgjast með einkennum aukaverkana, sem geta verið m.a. vanöndun, hjá sjúklingnum í a.m.k. 48 klst. eftir að meðferð með *Fentanyl Actavis* er hafin eða skammtur hækkaður (sjá einnig kafla 4.4).

Skammtaaðlögun og viðhaldsskammtar

Ef verkjastillandi áhrif *Fentanyl Actavis* eru ekki viðunandi, skal gefa morfín eða annan skammverkandi ópíóíða til viðbótar. Samkvæmt þörf fyrir viðbótarverkjalyf og verkjastöðu barnsins getur þurft að hækka skammtinn.

Skammtaaðlögun skal gera í þrepum sem eru 12 míkróg/klst.

Notkun hjá sjúklingum með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi

Fylgjast skal vandlega með sjúklingum með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi og lækka skammtinn ef þörf krefur (sjá kafla 4.4).

Lyfiagiðf

Til notkunar um húð.

Fentanyl Actavis skal setja á flatan húðflöt á bók eða upphandlegg sem ekki hefur orðið fyrir ertingu eða geislum.

Notkun hjá börnum:

Æskilegast er að setja plásturinn ofarlega á bakið hjá ungum börnum til að lágmarka hættuna á að barnið fjarlægji plásturinn.

Engar upplýsingar um öryggi og lyfjahvörf liggja fyrir um aðra notkunarstaði.

Allir sjúklingar:

Velja skal hárlaust svæði. Ef þetta er ekki mögulegt skal klippa hár (ekki raka) á notkunarstað áður en plásturinn er settur á. Ef hreinsa þarf svæðið fyrir notkun *Fentanyl Actavis* skal það gert með vatni.

Ekki skal nota sápur, olíur, húðkrem eða önnur efni sem ert geta húðina eða breytt eiginleikum hennar. Húðin skal vera alveg þurr áður en plásturinn er settur á. Plástrana skal skoða fyrir notkun.

Ekki skal nota plástra sem hafa verið klipptir, skipt í sundur eða skemmdir á einhvern hátt.

Fentanyl Actavis plásturinn skal fjarlægja úr hlífðarpokanum með því að brjóta fyrst flípann (staðsettur nálægt enda örvarinnar á miða pokans) og rífa síðan pokann varlega. Ef skæri eru notuð til að opna pokann, skal gera það nálægt lokaðri brúninni þannig að plásturinn fyrir innan skemmist ekki.

Fentanyl Actavis skal setja á strax eftir að hann er tekinn úr lokuðum pokanum. Forðist að snerta límhlið plástursins. Eftir að báðir hlutar hlífðarfilmunnar hafa verið fjarlægðir, skal þrýsta forðaplástrinum þétt á sinn stað með lófanum í u.þ.b. 30 sekúndur og tryggja að hann hafi allur límst við, einkum brúnirnar. Síðan skal þvo hendur með hreinu vatni.

Fentanyl Actavis skal hafa á samfellt í 72 klst. Þá skal setja nýjan plástur á annað húðsvæði eftir að sá fyrri hefur verið fjarlægður. Nokkrir dagar skulu líða áður en nýr plástur er settur á sama húðsvæði. Þörf fyrir samfellda meðferð skal meta reglulega.

Þar sem forðaplásturinn er varinn með vatnspéttri hlífðarfilmu að utanverðu má einnig hafa hann á þegar farið er í sturtu.

Stöku sinnum getur þurft viðbótarlím á plásturinn.

Ef skammtahækkun er stöðugt haldið áfram, kemur að því að stærð virks húðsvæðis sem þörf er fyrir nær því marki að frekari aukning er ekki möguleg.

Ef leifar af forðaplástrinum verða eftir á húðinni eftir að hann hefur verið fjarlægður, má hreinsa þær af með ríkulegu magni af sápu og vatni. Ekki má nota spritt eða aðra leysa við hreinsun því þeir gætu komist í gegnum húðina vegna áhrifa plástursins.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna.
- Bráðir verkir eða verkir eftir aðgerðir þar sem skammtaáðlögun er ekki möguleg við skammtímanotkun.
- Alvarleg truflun í miðtaugakerfi.
- Alvarleg öndunarbæling.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Fyrir og eftir notkun skal geyma *Fentanyl Actavis* þar sem börn ná ekki til.

Lyfið skal aðeins nota sem hluta af heildstærri verkjameðferð í tilvikum þegar sjúklingurinn hefur gengist undir hæfilegt læknisfræðilegt, félagslegt og sálfræðilegt mat.

Aðeins reyndur læknir sem þekkir lyfjahvörf fentanýl forðaplástra og hættu á alvarlegri vanöndun skal hefja meðferð með *Fentanyl Actavis*.

Hætta á alvarlegri eða lífshættulegri vanöndun er fyrir hendi, jafnvel við notkun lægstu skammta af *Fentanyl Actavis* þegar meðferð er hafin hjá sjúklingum sem ekki hafa fengið ópíóíða áður.

Ef um er að ræða langvinna verki sem ekki eru af völdum krabbameins gæti verið æskilegt að hefja meðferð með hraðlosandi sterkum ópíóíðum (t.d. morfíni) og ávísa fentanýl forðaplástrum þegar sterki ópíóíðinn hefur verið notaður til að meta verkun og finna kjörskammt.

Ekki skal klippa forðaplásturinn í sundur. Ekki skal nota plástur sem skipt hefur verið í sundur, verið klipptur eða skemmdur á einhvern hátt, þar sem engar upplýsingar liggja fyrir um gæði, verkun og öryggi slíkra plásturshluta. Ef þörf er fyrir hærri skammta en sem jafngilda 500 mg af morfíni, er mælt með að endurmat fari fram á ópíóíð meðferð.

Gegnumbrotsverkir

Rannsóknir hafa sýnt fram á að þrátt fyrir meðferð með fentanýl forðaplástrum þurfa næstum allir sjúklingar viðbótarmeðferð með öflugum hraðlosandi lyfjum gegn gegnumbrotsverkjum.

Öndunarbæling

Eins og á við um alla öfluga ópíóíða geta sumir sjúklingar fundið fyrir verulegri öndunarbælingu við notkun *Fentanyl Actavis* og fylgjast verður með þessum áhrifum hjá sjúklingum. Öndunarbæling getur haldið áfram eftir að *Fentanyl Actavis* plásturinn hefur verið fjarlægður. Tíðni öndunarbælingar eykst með hækkandi fentanýl skammti (sjá kafla 4.9, Ofskömmtun, varðandi öndunarbælingu). Lyf sem hafa áhrif á miðtaugakerfið geta aukið öndunarbælinguna (sjá kafla 4.5).

Aðeins skal nota fentanýl með varúð hjá sjúklingum með öndunarbælingu fyrir og þá í lágum skömmtum.

Langvinnur lungnasjúkdómur

Aukaverkanir *Fentanyl Actavis* geta verið alvarlegri hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu eða aðra lungnasjúkdóma. Ópíóíðar geta dregið úr öndunarhvöt og aukið mótstöðu í öndunarvegi hjá þessum sjúklingum.

Lyfjafíkn og hugsanleg misnotkun

Þol, líkamleg fíkn og sálræn fíkn geta komið fram við endurtekna gjöf ópíóíða, en mjög sjaldan við meðferð á verkjum vegna krabbameins. Fíkn af völdum læknismeðferðar með ópíóíðum er mjög sjaldgæf. Hætta á fíkn og misnotkun við meðferð með ópíóíðum er meiri hjá sjúklingum með fyrri sögu um lyfjafíkn/misnotkun áfengis. Sjúklingar sem eru í áhættuhópi varðandi ópíóíðmisnotkun geta samt fengið viðeigandi meðferð með ópíóíðlyfjum með breyttum losunarhraða; þessir sjúklingar þarfnast hins vegar eftirlits varðandi einkenni rangrar notkunar, misnotkunar eða fíknar.

Fentanyl er hægt að misnota með svipuðum hætti og aðra ópíóíðörva. Misnotkun eða vísvitandi röng notkun *Fentanyl Actavis* getur valdið ofskömmtun og/eða dauðsfalli.

Aukinn innankúpuþrýstingur

Gæta skal varúðar við notkun *Fentanyl Actavis* hjá sjúklingum sem gætu verið sérstaklega næmir fyrir innankúpuáhrifum CO₂ uppsöfnunar svo sem þeim sem hafa einkenni aukins innankúpuþrýstings, skerta meðvitund eða eru í dáí. Gæta skal varúðar við notkun *Fentanyl Actavis* hjá sjúklingum með heilaaexli.

Hjartasjúkdómar

Fentanyl getur valdið hægslætti og skal því gæta varúðar við notkun hjá sjúklingum með hægsláttartruflanir.

Ópíóíðar geta valdið lágþrýstingi, einkum hjá sjúklingum með bráða blóðþurrð. Leiðréttá skal undirliggjandi lágþrýsting með einkennum og/eða blóðþurrð áður en meðferð með fentanyl forðaplástrum er hafin.

Skert lifrarstarfsemi

Vegna þess að fentanyl er umbrotið í óvirk umbrotsefni í lifrinni, getur skert lifrarstarfsemi tafið brotthvarf þess. Ef sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi fá fentanyl forðaplástra, skal fylgjast vandlega með einkennum eiturverkana fentanýls hjá þeim og lækka skammta fentanyl forðaplástranna ef þörf krefur (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Innan við 10% af fentanýli er skilið út óbreytt um nýru og ólíkt morfíni eru engin þekkt virk umbrotsefni skilin út um nýrun. Gögn sem fengist hafa við gjöf fentanýls í bláæð hjá sjúklingum með nýrnabilun benda til að dreifingarrúmmál fentanýls geti breyst við skilun. Þetta gæti haft áhrif á þéttni í sermi. Ef sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi fá fentanyl forðaplástra ætti að fylgjast vel með einkennum fentanýl eitrunar og skammtar lækkaðir ef nauðsyn krefur (sjá kafla 5.2).

Hiti/utanaðkomandi hitagjafi

Lyfjahvarfalíkan bendir til að þéttni fentanýls í sermi geti aukist um allt að einum þriðja ef hiti húðar hækkar í 40°C. Því skal hafa eftirlit með sjúklingum með hita varðandi aukaverkanir ópíóíða og aðlaga skammta af fentanyl forðaplástrum ef þörf krefur. Hitastigsháð aukning á losun fentanýls úr plástrinum er hugsanleg og það gæti mögulega valdið ofskömmtun og dauðsfalli.

Klínísk lyfjafraeðirannsókn sem var gerð hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum hefur sýnt að ef svæðið yfir fentanyl forðaplástrinum var hitað jukust meðal AUC gildi fyrir fentanyl um 120% og meðal C_{max} gildi um 61%.

Öllum sjúklingum skal ráðlagt að forðast að útsetja svæðið sem fentanyl forðaplásturinn er settur á fyrir beinum utanaðkomandi hitagjöfum, svo sem hitapokum, rafmagnsteppum, upphituum vatnsrúmmum, hita- eða sólbekkjum, öflugum sólböðum, hitaflöskum, löngum heitum böðum, sánu eða heitum nuddpottum.

Milliverkanir við önnur lyf:

Milliverkanir við CYP3A4 hemla:

Samhliða notkun fentanyl forðaplástra og cýtókróm P450 3A4 (CYP3A4) hemla (t.d. rítónavírs, ketókónazól, ítrakónazól, tróleandómýcíns, klaritrómýcíns, nelfínavírs, nefazódóns, verapamíls, diltiazems og amíódaróns) getur hækkað þéttni fentanýls í plasma, sem getur aukið eða lengt bæði læknaði áhrifin og aukaverkanir og getur valdið alvarlegri öndunarbælingu.

Í slíkum tilvikum ætti að auka umönnun og eftirlit með sjúklingnum. Samhliða notkun fentanýl forðaplástra og CYP3A4 hemla er því ekki ráðlögð nema sjúklingurinn sé undir nákvæmu eftirliti. Hafa skal eftirlit með einkennum öndunarbælingar, sérstaklega hjá sjúklingum sem fá fentanýl forðaplástra og CYP3A4 hemla og aðlaga skammta ef þörf krefur.

Notkun hjá öldruðum sjúklingum

Gögn úr rannsóknum með fentanýlgjöf í bláæð benda til að hjá öldruðum sjúklingum geti úthreinsun verið skert, helmingunartími lengdur og að þeir geti verið næmari fyrir lyfinu en yngri sjúklingar. Rannsóknir á fentanýl forðaplástrum hjá öldruðum sjúklingum sýndu hinsvegar ekki marktækar breytingar á lyfjahvörfum fentanýls hjá öldruðum sjúklingum miðað við yngri sjúklinga þó þéttni í sermi hefði tilhneigingu til að vera hærri. Ef aldri eða mjög langt leiddir sjúklingar fá fentanýl forðaplástra skal fylgjast vandlega með einkennum eiturverkana fentanýls og lækka skammtin ef nauðsyn krefur (sjá kafla 5.2).

Notkun hjá börnum

Fentanýl forðaplástra skal ekki gefa **börnum sem ekki hafa fengið ópíóíða áður** (sjá kafla 4.2). Hætta á alvarlegri eða lífshættulegri vanöndun er til staðar óháð skammtastærð fentanýl forðaplástursins sem notaður er.

Fentanýl forðaplástur var ekki rannsakaður hjá börnum yngri en 2 ára.

Fentanýl forðaplástur skal aðeins nota hjá börnum 2 ára og eldri sem þola ópíóíða (sjá kafla 4.2). Ekki má nota fentanýl forðaplástra hjá börnum yngri en 2 ára.

Til að verjast því að börn gleypi plásturinn af slysi skal gæta varúðar við val á notkunarstað fyrir *Fentanyl Actavis* (sjá kafla 6.6) og hafa nákvæmt eftirlit með viðloðun plástursins.

Sjúklingar með vöðvaslensfár

Vöðvarekjavíðbrögð án floga getur komið fram.

Gæta skal varúðar við meðferð sjúklinga með vöðvaslensfár.

Samhliða notkun blandaðra örva/hemla

Almennt skal forðast samhliða notkun barbitúrsýruafleiða, búprenorfíns, nalbúfíns og pentazócíns (sjá kafla 4.5).

Segulsneiðmyndun (MRI)

Fentanýl forðaplástur inniheldur málm. Fjarlægja skal plásturinn fyrir segulsneiðmyndun þar sem hann getur ofhitnað meðan á ómuninni stendur og valdið bruna á húð næst plástrinum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Samhliða notkun annarra lyfja sem hafa bælandi áhrif á miðtaugakerfi, þ.m.t. ópíóíða, sefandi lyfja, svefnlyfja, svæfingarlyfja, fenótíazína, róandi lyfja, beinagrindarvöðvaslakandi lyfja, slævandi andhistamína og áfengra drykkja getur aukið bælandi áhrifin; vanöndun, lágþrýstingur og veruleg slæving, dá eða dauðsfall geta komið fram. Notkun einhverra þessara lyfja samtímis *Fentanyl Actavis* krefst því sérstakrar umönnunar og eftirlits með sjúklinginum.

Fentanýl, lyf með hraða úthreinsun, umbrotnar hratt og að verulegu leyti, einkum fyrir tilstilli CYP3A4.

Samhliða notkun fentanýl forðaplástra og cýtókróm P450 3A4 (CYP3A4) hemla (t.d. rítónavírs, ketókónazóls, ítrakónazóls, flúkónazóls, vorikónazóls, tróleandómýcíns, klaritrómýcíns, nelfínavírs, nefazódóns, verapamíls, diltíazems og amíódaróns) getur hækkað þéttni fentanýls í plasma, sem getur aukið eða lengt bæði læknandi áhrifin og aukaverkanir og getur valdið alvarlegri öndunarbælingu. Í slíkum tilvikum ætti að auka umönnun og eftirlit með sjúklingnum. Samhliða notkun CYP3A4 hemla og fentanýl forðaplástra er ekki ráðlögð nema sjúklingurinn sé undir nákvæmu eftirliti. (sjá einnig kafla 4.4).

Ítrakónazól (öflugur CYP3A4 hemill) 200 mg/dag til inntöku í fjóra daga hafði engin marktæk áhrif á lyfjahvörf fentanýls sem gefið var í bláæð. Aukin þéttni í plasma kom hins vegar fram hjá nokkrum einstaklingum. Rítónavír (einn af öflugustu CYP3A4 hemlum) til inntöku, dró úr úthreinsun fentanýls sem gefið var í bláæð um tvo þriðju hluta og tvöfaldaði helmingunartímann.

MAO-hemlar

Ekki er mælt með notkun *Fentanyl Actavis* hjá sjúklingum sem þurfa samhliða að fá MAO-hemil. Greint hefur verið frá alvarlegum og ófyrirsjáanlegum milliverkunum við MAO-hemla, meðal annars aukinni ópiátvirkni eða aukinni serótónvirkni. Greint hefur verið frá því að MAO-hemlar auki áhrif öflugra verkjalyfja, einkum hjá sjúklingum með hjartabilun. Því skal ekki nota fentanýl innan 14 daga frá því meðferð með MAO-hemlum er hætt.

Samhliða notkun blandaðra örva/hemla

Samhliða notkun búprenorfíns, nalbúfíns eða pentazócíns er ekki ráðlögð. Þau hafa mikla sækni í ópíóíð viðtaka með tiltölulega litla eiginlega virkni og hindra því að hluta verkjastillandi áhrif fentanýls og geta framkallað fráhrarfseinkenni hjá sjúklingum sem háðir eru ópíóíðum (sjá einnig kafla 4.4). Forðast ætti samhliða notkun barbitúrsýruafleiða þar sem öndunarbælandi áhrif fentanýls gætu aukist.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi notkunar fentanýls á meðgöngu. Rannsóknir á dýrum hafa sýnt fram á skaðleg áhrif á frjósemi (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt. Fentanýl ætti aðeins að nota á meðgöngu ef brýna nauðsyn ber til.

Langtímanotkun á meðgöngu gæti valdið fráhrarfseinkennum hjá ungbarninu. Notkun fentanýls í fæðingu er ekki ráðlögð (þ.m.t. keisaraskurður) þar sem fentanýl fer yfir fylgju og getur valdið öndunarbælingu hjá fóstroinu eða nýburanum.

Fentanýl skilst út í brjóstamjólk og getur haft róandi áhrif og valdið öndunarbælingu hjá brjóstmylkingnum. Því skal hætta brjóstgjöf meðan á meðferð stendur og í a.m.k. 72 klst. eftir að *Fentanyl Actavis* forðaplástur hefur verið fjarlægður (sjá einnig kafla 4.4).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Fentanyl Actavis hefur mikil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Gera þarf ráð fyrir þessu einkum við upphaf meðferðar, við breytingar á skömmtun og í sambandi við notkun áfengis eða róandi lyfja. Ekki er nauðsynlegt að setja sjúklingum sem eru stöðugir á sérstökum skammti skorður. Því ættu sjúklingar að leita ráða hjá læknum varðandi hvort þeim sé heimilt að aka eða nota vélar.

4.8 Aukaverkanir

Öryggi notkunar fentanýls var metið hjá 1.854 einstaklingum sem tóku þátt í 11 klínískum rannsóknum (tvíblindum fentanýl [lyfleysa eða virkt samanburðarlyf] og/eða opnum fentanýl [enginn samanburður eða virkt lyf]) við notkun gegn langvinnum verkjum af völdum illkynja sjúkdóma eða sjúkdóma sem ekki voru illkynja. Þessir einstaklingar tóku a.m.k. 1 skammt af fentanýli og veittu öryggisupplýsingar. Samkvæmt safni öryggisupplýsinga úr þessum rannsóknum, voru aukaverkanirnar sem algengast var að greint væri frá (tíðni í %): ógleði (35,7%), uppköst (23,2%), hægðatregða (23,1%), svefnhöfgi (15,0%), sundl (13,1%) og höfuðverkur (11,8%).

Aukaverkanir sem greint var frá við notkun fentanýls í þessum klínísku rannsóknum, þ.m.t. áðurnefndar aukaverkanir og aukaverkanir sem greint hefur verið frá eftir að lyfið kom á markað eru skráðar hér á eftir:

Tíðni aukaverkana er skilgreind á eftirfarandi hátt:

Mjög algengar: ($\geq 1/10$)

Algengar: ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Sjaldgæfar: ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)

Mjög sjaldgæfar: ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)

Koma örsjaldan fyrir: ($< 1/10.000$); og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Alvarlegasta aukaverkun fentanýls er öndunarbæling.

Líffæra-flokkur	Aukaverkanir					
	Tíðniflokkur					
	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Ónæmiskerfi		Ofnæmi			Bráðaofnæmi/ Bráð ofnæmisviðbrögð	Ofnæmislost, bráð ofnæmisviðbrögð, óþolsviðbrögð
Efnaskipti og næring		Lystarleysi				
Geðræn vandamál		Svefnleysi, þunglyndi, kvíði, ruglástand, ofskynjanir, slæving, taugaveiklun, minnkuð matarlyst	Æsingur, vistafíring, sælutilfinning minnisleysi		Ranghugmyndir, æsingur, rugl,	
Taugakerfi	Sundl, höfuðverkur, svefnhöfgi,	Skjálfti, náladofi,	Snertiskynsminnkum, krampi (þ.m.t. rykkja-krampi og alflög), minnisleysi, máltruflanir.		Hreyfiglöp	
Augu				Ljósopsþrenging	Sjóndepra.	
Eyru og vöndarhús		Svimi				
Hjarta		Hjartsláttarónot, hraðtaktur	Hægsláttur, blámi	Hjartsláttartruflanir		
Æðar		Háþrýstingur	Lágþrýstingur	Æðavíkkun		
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Mæði	Öndunarbæling, öndunarerfiðleikar	Öndunarstöðvun, vanöndun		Hæg öndun
Meltingarfæri	Ógleði, uppköst, hægðatregða	Niðurgangur, munnþurrkur, kviðverkur, verkur ofarlega í kvið, meltingartruflanir, skert starfsemi munnvatnskirtla (xerostomia)	Garnastífla	Garnastífluvottur (subileus), hiksti	Sársaukafullur vindgangur	

Líffæra- flokkur	Aukaverkanir					
	Tíðniflokkur					
	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Húð og undirhúð		Húðviðbrögð á notkunarstað, ofsviti, kláði, útbrot, roðapöt	Exem, ofnæmis- húðbólga, húðkvilli, húðbólga, snertihúðbólga útbrot. Útbrot, roðapöt og kláði hverfa yfirleitt innan sólarhrings eftir að plásturinn er fjarlægður.			
Stoðkerfi og stoðvefur		Vöðvakrampar	Vöðvakippir			
Nýru og þvaggæri		Þvagteppa			Blöðruverkur, þvaggþurrð.	
Æxlunarfæri og brjóst			Stinningar- vandamál, kynlífsvandamál			
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Þreyta, þjúgur í útlimum, þróttleysi, lasleiki, kuldatilfinning	Viðbrögð á notkunarstað, inflúensulík veikindi, tilfinning um breytingu á líkamshita, ofnæmi á notkunarstað, fráhvarfseinkenni	Húðbólga á notkunar- stað, exem á notkunar- stað		

Aðrar aukaverkanir:

Eins og á við um aðra ópíóíða geta þol, líkamleg fíkn og sálræn fíkn komið fram við endurtekna notkun *Fentanyl Actavis* (sjá kafla 4.4).

Fráhvarfseinkenni ópíóíða (svo sem ógleði, uppköst, niðurgangur, kvíði og skjálfti) eru hugsanleg hjá sumum sjúklingum eftir að skipt er af fyrra ópíóíð verkjalyfi yfir á *Fentanyl Actavis* eða ef meðferð er hætt skyndilega (sjá kafla 4.2). Örsjaldan hefur verið greint frá nýburum sem fá nýburafráhvarfseinkenni þegar mæður notuðu *Fentanyl Actavis* í langan tíma á meðgöngu (sjá kafla 4.6).

Börn og unglingar

Aukaverkanamyndur hjá börnum og unglungum sem fengu meðferð með *Fentanyl Actavis* var svipað og kom fram hjá fullorðnum. Engin áhætta greindist hjá börnum og unglungum umfram það sem búist var við vegna notkunar ópíóíða við verkjastillingu af völdum alvarlegra sjúkdóma og engin sértæk áhætta virðist tengjast notkun *Fentanyl Actavis* hjá börnum alveg niður í 2 ára, við notkun samkvæmt leiðbeiningum. Mjög algengar aukaverkanir sem greint var frá í klínískum rannsóknum hjá börnum og unglungum voru hiti, uppköst og ógleði.

4.9 Ofskömmun

Einkenni

Einkenni fentanýl ofskömmunar eru framhald af lyfjafræðilegum áhrifum þess, þau alvarlegustu eru öndunarbæling með Cheyne-Stokes öndun og/eða bláma, mikil þreyta og dá. Önnur einkenni geta verið lágur líkamshiti, minnkuð vöðvaspenna, hægsláttur, lágþrýstingur. Einkenni eitrunar eru djúp slæving, hreyfiglöp, ljósopsþrenging, krampar og öndunarbæling sem er aðaleinkennið.

Meðferð

Til að vinna gegn öndunarbælingu skal grípa strax til gagnaðgerða, þ.m.t. að fjarlægja plásturinn og örva sjúklinginn líkamlega eða með því að tala við hann. Þessum aðgerðum má fylgja eftir með gjöf sértæks ópíóíð mótlyfs s.s. naloxóni.

Ráðlagður upphafsskammtur af naloxónhýdróklóríði fyrir fullorðna er 0,4-2 mg í bláæð. Ef þörf krefur má gefa svipaðan skammt á 2 til 3 mínútna fresti, eða gefa 2 mg í 500 ml af natríumklóríð stungulyfi 9 mg/ml (0,9%) eða glúkósalausn 50 mg/ml (5%) sem samfelld innrennsli. Innrennslishraðann skal stilla í samræmi við fyrri inndælingar í einum skammti (bolus) og svörun einstakra sjúklinga. Ef gjöf í bláæð er ekki möguleg má einnig gefa naloxónhýdróklóríð í vöðva eða undir húð. Verkun kemur seinna fram eftir gjöf í vöðva eða undir húð en gjöf í bláæð. Gjöf í vöðva gefur áhrif í lengri tíma en gjöf í bláæð.

Öndunarbæling vegna ofskömmtunar getur varað lengur en verkun ópíóíð mótlyfsins. Bilið á milli skammta af mótlyfi í bláæð skal velja vandlega vegna möguleika á endurvirkjun verkjalyfsins eftir að plásturinn er fjarlægður; endurtekin gjöf samfellds innrennslis af naloxóni getur verið nauðsynleg, ef klínískt ástand sjúklingsins krefst þess. Þegar unnið er gegn verkjastillandi áhrifunum geta komið fram bráðir verkir og losun katekólamína.

Koma þarf á og viðhalda opnum öndunarvegi ef klínísk ástæða er til, hugsanlega um munn og kok eða með barkapræðingu og gefa skal súrefni og aðstoða við eða stýra öndun eftir þörfum. Viðhalda skal fullnægjandi líkamshita og vökvainntöku.

Ef alvarleg eða viðvarandi lágþrýstingur kemur fram skal íhuga blóðþurrð og ástandið meðhöndlað með viðeigandi vökvagjöf í bláæð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ópíóíðar, Fenýlpíperídínafleiður
ATC flokkur: N02AB03

Fentanýl er ópíóíð verkjalyf með sækni aðallega í μ -viðtaka. Helstu lyfhrifin eru verkjastilling og slæving. Lágmarks verkjastillandi áhrif fentanýls hjá sjúklingum sem ekki hafa fengið ópíóíð lyf áður koma fram við þéttni í sermi sem er á milli 0,3-1,5 ng/ml; aukin tíðni aukaverkana kemur fram ef þéttni í sermi fer yfir 2 mg/ml.

Bæði sú þéttni fentanýls sem gefur lágmarksverkun og sú þéttni þar sem aukaverkanir koma fram, hækka með auknu þoli. Tilhneiging til að mynda þol er mjög einstaklingsbundin.

Börn og unglingar

Öryggi fentanýl forðaplásturs var metið í þremur opnum rannsóknum hjá 293 börnum og unglungum með langvinna verki, 2 ára til 18 ára að aldri, þar af voru 66 börn á aldrinum 2 til 6 ára. Í þessum rannsóknum var einn fentanýl 12 míkrog/klst. forðaplástur notaður í stað 30 mg til 45 mg af morfíni til inntöku á dag. Upphafsskammtur 25 míkrog/klst. og hærrí var notaður hjá 181 sjúklingi sem áður hafði verið á dagsskammti af ópíóíði sem var a.m.k. 45 mg.

5.2 Lyfjahvörf

Eftir að *Fentanyl Actavis* hefur verið settur á, frásogast fentanýl í gegnum húðina samfelld á 72 klst. tímabili. Vegna matrixufjölliðunnar og dreifingar fentanýls í gegnum húðlögin, verður losunarhraðinn tiltölulega stöðugur.

Frásog

Eftir að *Fentanyl Actavis* plástur er settur á í fyrsta skipti hækkar þéttni fentanýls í sermi smám saman, nær almennt jafnvægi eftir 12 til 24 klst. og helst nokkurn veginn stöðug það sem eftir er af 72 klst. tímabilinu sem hann er hafður á. Þéttni fentanýls sem fæst í sermi er háð stærð fentanýl forðaplástursins. Jafnvægi hefur komist á í sermi þegar annar 72 klst. plásturinn er settur á og helst það stöðugt við áframhaldandi notkun plástra af sömu stærð.

Dreifing

Próteinbinding fentanýls í plasma er 84%.

Umbrot

Fentanýl er umbrotið aðallega í lifur fyrir tilstilli CYP3A4. Aðal umbrotsefnið, norfentanýl, er óvirkt.

Brotthvarf

Þegar meðferð með fentanýl forðaplástrum er hætt lækkar þéttni fentanýls í sermi smám saman. Þéttnin lækkar um u.þ.b. 50% á 13-22 klst. hjá fullorðnum eða 22-25 klst. hjá börnum. Samfellt frásog fentanýls í gegnum húðina skýrir hægari lækkun þéttni í sermi en kemur fram eftir gjöf í bláæð.

U.þ.b. 75% af fentanýli er skilið út í þvagi, aðallega sem umbrotsefni, með innan við 10% sem óbreytt efni. U.þ.b. 9% af skammtinum er skilið út í hægðum, einkum sem umbrotsefni.

Lyfjahlvörf hjá sérstökum sjúklingahópum

Við aðlögun samkvæmt líkamsþyngd virðist úthreinsun (l/klst./kg) hjá börnum vera 82% hærrí hjá 2 til 5 ára börnum og 25% hærrí hjá 6 til 10 ára börnum samanborið við 11 til 16 ára börn, sem líklega hafa sama úthreinsunarhraða og fullorðnir. Tekið hefur verið tillit til þessara niðurstaðna við ákvörðun skammtaráðlegginga hjá börnum.

Úthreinsun fentanýls getur verið skert hjá öldruðum og veikluðum sjúklingum og valdið lengingu á helmingunartíma. Hjá sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi getur úthreinsun fentanýls breyst vegna breytinga á próteinum í plasma og umbrotum sem leiða til aukinnar þéttni í sermi (sjá kafla 4.2 og 4.4).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Aðrar upplýsingar en klínískar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, byggt á hefðbundnum rannsóknum á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta og eiturverkunum á erfðæfni.

Í rannsóknum á dýrum hefur komið fram minnkuð frjósemi og aukin dánartíðni rottufóstra.

Hins vegar hefur ekki verið sýnt fram á vanskapandi áhrif.

Ekki hafa verið gerðar langtímarannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Límlag

Pólýakrílat límlag

Filma á bakhlíð

Pólýprópýlen filma

Blátt prentblek

Hlíðarfilma

Pólýetýlenterepalat filma (sílikonhúðuð)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

36 mánuðir.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hverjum forðaplástri er pakkað í sérstakan skammtapoka. Samsett filman er sett saman úr eftirfarandi lögum utanfrá og inn: húðaður Kraft pappír, pólýetýlenfilma með lága eðlisþéttni, álfilma, Surlyn.

Pakkning sem inniheldur 3 forðaplástra.

Pakkning sem inniheldur 4 forðaplástra.

Pakkning sem inniheldur 5 forðaplástra.

Pakkning sem inniheldur 8 forðaplástra.

Pakkning sem inniheldur 10 forðaplástra.

Pakkning sem inniheldur 16 forðaplástra.

Pakkning sem inniheldur 20 forðaplástra.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Mikið magn fentanylís er eftir í forðaplástrunum, jafnvel eftir notkun. Notaða plástra skal brjóta saman með límhliðarnar inn á við og farga eða skila í apótek þegar það er hægt.

Farga skal ónotuðum lyfjum eða skila þeim í apótek.

Förgun plástra

Notaðir plástrar geta innihaldið verulegar leifar af virka efninu. Eftir að þeir hafa verið fjarlægðir skal því brjóta notaða plástra vandlega í tvennt með límhliðina inn, þannig að límið sé hulið og farga plástrinum síðan á öruggan hátt þar sem börn ná ekki til samkvæmt leiðbeiningum í pakkanum.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður
Sími: 550-3300
Fax: 550-3301
Netfang: actavis@actavis.is

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Fentanyl Actavis 25 míkrog/klst.:	IS/1/08/042/01
Fentanyl Actavis 50 míkrog/klst.:	IS/1/08/042/02
Fentanyl Actavis 75 míkrog/klst.:	IS/1/08/042/03
Fentanyl Actavis 100 míkrog/klst.:	IS/1/08/042/04

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis 16. júlí 2008

Dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis 17. október 2011.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

17. október 2011