

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Fenroo 100 mikrogramů bukální tablety  
Fenroo 200 mikrogramů bukální tablety  
Fenroo 400 mikrogramů bukální tablety  
Fenroo 600 mikrogramů bukální tablety  
Fenroo 800 mikrogramů bukální tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

#### Fenroo 100 mikrogramů bukální tablety

Jedna bukální tableta obsahuje fentanylum 100 mikrogramů (ve formě fentanyli citras).  
Pomocná látka se známým účinkem: Jedna tableta obsahuje 67,1 mg sorbitolu.

#### Fenroo 200 mikrogramů bukální tablety

Jedna bukální tableta obsahuje fentanylum 200 mikrogramů (ve formě fentanyli citras).  
Pomocná látka se známým účinkem: Jedna tableta obsahuje 67,1 mg sorbitolu.

#### Fenroo 400 mikrogramů bukální tablety

Jedna bukální tableta obsahuje fentanylum 400 mikrogramů (ve formě fentanyli citras).  
Pomocná látka se známým účinkem: Jedna tableta obsahuje 67,1 mg sorbitolu.

#### Fenroo 600 mikrogramů bukální tablety

Jedna bukální tableta obsahuje fentanylum 600 mikrogramů (ve formě fentanyli citras).  
Pomocná látka se známým účinkem: Jedna tableta obsahuje 67,1 mg sorbitolu.

#### Fenroo 800 mikrogramů bukální tablety

Jedna bukální tableta obsahuje fentanylum 800 mikrogramů (ve formě fentanyli citras).  
Pomocná látka se známým účinkem: Jedna tableta obsahuje 67,1 mg sorbitolu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Bukální tableta

#### Fenroo 100 mikrogramů bukální tablety

Bílé kulaté tablety se zkosenými hranami, s vyražením „1“ na jedné straně.

#### Fenroo 200 mikrogramů bukální tablety

Bílé kulaté tablety se zkosenými hranami, s vyražením „2“ na jedné straně.

#### Fenroo 400 mikrogramů bukální tablety

Bílé kulaté tablety se zkosenými hranami, s vyražením „4“ na jedné straně.

#### Fenroo 600 mikrogramů bukální tablety

Bílé kulaté tablety se zkosenými hranami, s vyražením „6“ na jedné straně.

#### Fenroo 800 mikrogramů bukální tablety

Bílé kulaté tablety se zkosenými hranami, s vyražením „8“ na jedné straně.

Jedna tableta má průměr přibližně 10 mm.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Fenroo je indikován k léčbě akutní ataky bolesti (průlomová bolest – breakthrough pain – BTP) u dospělých s nádorovým onemocněním, kteří již užívají udržovací terapii opioidy pro chronickou bolest při nádorovém onemocnění.

BTP je přechodná exacerbace bolesti, ke které dochází na pozadí jinak kontrolované perzistentní bolesti.

Pacienti užívající udržovací terapii opioidy jsou ti, kteří užívají nejméně 60 mg morfinu perorálně denně, nejméně 25 mikrogramů transdermálního fentanylu za hodinu, nejméně 30 mg oxykodonu denně, nejméně 8 mg hydromorfinu perorálně denně nebo ekvivalenční dávku jiného opioidu jeden týden nebo déle.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu má zahajovat lékař se zkušenostmi s terapií opioidy u pacientů s nádorovým onemocněním a má i nadále probíhat pod jeho dohledem. Lékař má vzít v úvahu možnost zneužití fentanylu. Pacienti mají být poučeni, aby k léčbě akutní ataky bolesti nepoužívali dvě různé formy fentanylu souběžně a aby po převodu na Fenroo zlikvidovali jakýkoli jiný přípravek obsahující fentanyl předepsaný pro léčbu BTP. Počet tablet různé síly dostupný pacientům v danou dobu má být co nejnižší, aby se zabránilo záměně a možnému předávkování.

#### Dávkování

##### *Titrace dávky*

Přípravek Fenroo má být individuálně titrován na „účinnou“ dávku, která zajišťuje adekvátní analgezii a minimalizuje nežádoucí účinky. V klinických studiích nebylo z denní udržovací dávky opioidů možné předpovědět účinnou dávku fentanylu pro BTP.

Pacienty je zapotřebí pečlivě sledovat, dokud se účinné dávky nedosáhne.

##### Titrace u pacientů nepřeváděných z jiných přípravků obsahujících fentanyl

Výchozí dávka přípravku Fenroo má být 100 mikrogramů a je podle potřeby postupně navyšována v rozsahu dostupných sil tablet (100, 200, 400, 600, 800 mikrogramů).

##### Titrace u pacientů převáděných z jiných přípravků obsahujících fentanyl

Kvůli odlišným absorpčním profilům se převádění nesmí provádět v poměru 1:1. Jestliže se přechází z jiného perorálního přípravku obsahujícího fentanyl-citrát, je nutná nezávislá titrace dávky přípravku Fenroo, protože se biologická dostupnost jednotlivých přípravků významně liší. U těchto pacientů lze však zvážit výchozí dávku vyšší než 100 mikrogramů.

##### *Způsob titrace*

Pokud není dosaženo adekvátní analgezie do 30 minut od počátku podání jedné tablety, lze během titrace užít druhou bukalní tabletu fentanylu stejné síly.

Jestliže léčba epizody BTP vyžaduje více než jednu tabletu, má se při léčbě další epizody BTP zvážit zvýšení dávky na další dostupnou sílu.

Během titrace lze použít více tablet: k léčbě jednorázové epizody BTP během titrace dávky se mohou užít až čtyři 100mikrogramové nebo až čtyři 200mikrogramové tablety podle následujícího schématu:

- Jestliže počáteční 100mikrogramová tableta není účinná, lze pacientovi doporučit, aby léčil další epizodu BTP dvěma 100mikrogramovými tabletami. Doporučuje se, aby se na každou stranu úst vkládala jedna tableta. Jestliže bude tato dávka účinná, léčba následných epizod BTP může pokračovat jednou 200mikrogramovou tabletou přípravku Fenroo.
- Jestliže jedna 200mikrogramová tableta přípravku Fenroo (nebo dvě 100mikrogramové tablety) není považována za účinnou, lze pacientovi doporučit při další epizodě BTP užít dvou 200mikrogramových tablet (nebo čtyř 100mikrogramových tablet). Doporučuje se na každou

stranu úst vkládat dvě tablety. Jestliže je tato dávka účinná, léčba následných epizod BTP může pokračovat jednou 400mikrogramovou tabletou přípravku Fenroo.

- Pro titraci na 600 mikrogramů a 800 mikrogramů se mají používat 200mikrogramové tablety.

Dávky nad 800 mikrogramů nebyly v klinických studiích hodnoceny.

K léčbě žádné individuální epizody BTP se nemají používat více než dvě tablety s výjimkou titrací, kdy se používají až čtyři tablety, jak je uvedeno výše.

Během titrace mají pacienti před léčbou další epizody BTP přípravkem Fenroo počkat nejméně 4 hodiny.

#### *Udržovací léčba*

Jakmile byla během titrace stanovena účinná dávka, pacienti mají pokračovat v užívání této dávky jako jediné tablety příslušné síly. Jednotlivé epizody BTP mohou být různé intenzity, a je možné, že se potřebná dávka přípravku Fenroo v průběhu času může zvýšit v důsledku progresu základního nádorového onemocnění. V takových případech může být užitá druhá tableta o stejné síle. Potřebuje-li pacient užít druhou tabletu přípravku Fenroo během několika po sobě následujících epizod, obvyklá udržovací dávka musí být přenastavena (viz níže).

Při udržovací léčbě mají pacienti před léčbou další epizody BTP počkat nejméně 4 hodiny.

#### *Přenastavení dávky*

Udržovací dávka přípravku Fenroo se má zvýšit, bude-li pacient během několika po sobě jdoucích epizod BTP vyžadovat více než jednu tabletu na jednu epizodu BTP. Pro přenastavení dávky platí stejné zásady jako pro *titraci dávky* (viz popis výše).

Přenastavení dávky základní léčby opioidy může být potřebné v případě, že pacienti opakovaně trpí více než čtyřmi epizodami BTP za 24 hodin.

#### *Délka a cíle léčby*

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

#### *Ukončení léčby*

Přípravek Fenroo má být okamžitě vysazen, pokud pacient již dále nemá epizody BTP. Léčba trvalé chronické bolesti má pokračovat podle doporučení.

Pokud je nutné ukončení veškeré opioidní léčby, musí být pacient pečlivě sledován lékařem, aby bylo možno zvládnout riziko příznaků z náhlého vysazení.

#### *Porucha funkce jater nebo ledvin*

Pacientům se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater nebo ledvin je přípravek Fenroo potřeba podávat s opatrností (viz bod 4.4).

#### *Pacienti s xerostomií*

Pacientům s xerostomií se doporučuje, aby se před podáním přípravku Fenroo napili vody, aby došlo ke zvlhčení ústní dutiny. Pokud ani přes toto doporučení nedochází k dostatečnému rozpouštění tablety, může být vhodné zvolit jinou terapii.

#### *Použití u starších pacientů (nad 65 let)*

V klinických studiích inklinovali pacienti nad 65 let k titraci nižší účinné dávky než mladší pacienti. Při titraci dávky přípravku Fenroo u starších pacientů se doporučuje zvýšená opatrnost.

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Fenroo u dětí ve věku od 0 do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

### Způsob podání

Pacienty je zapotřebí poučit, aby neotevírali blistr, dokud nebudou připraveni vložit tabletu do úst.

#### *Otevření blistrového balení*

Pacienti mají být poučeni, ABY SE NEPOKOUŠELI protlačovat tabletu blistrem, protože tím by se bukální tableta mohla poškodit. Správná metoda uvolňování tablety z blistru je:

Od blistrové karty je nutné oddělit jeden dílek blistru odtržením podle perforací. Blistr se poté ohne podle linie vytištěné na podkladové fólii ve vyznačených místech. Podkladovou fólii je nutné poté sloupnout, aby se odhalila tableta.

Pacienti mají být poučeni, aby se nepokoušeli tabletu rozdělit nebo rozdrtit.

Po vyjmutí z blistrového obalu se tableta nemá již dále uchovávat, protože nelze zaručit její neporušenost a může nastat riziko náhodného požití tablety.

#### *Podání tablety*

Pacienti mají vyjmout tabletu z blistru a ihned celou fentanyl bukální tabletu vložit do ústní dutiny (nedaleko stoličky mezi tvář a dásně).

Tableta přípravku Fenroo se nesmí cucat, kousat ani polykat, protože to má za následek nižší koncentrace v plazmě, než když se tableta užívá podle pokynů.

Bukální tablety přípravku Fenroo je zapotřebí umístit do ústní dutiny a udržet ji v ní po dobu, která umožní rozpad tablety, což může trvat až 30 minut.

Alternativně může být tableta umístěna pod jazyk (viz bod 5.2).

Přibližně po 30 minutách, pokud ještě zůstanou zbytky bukální tablety přípravku Fenroo v ústech, mohou být spolknuty a zapity sklenicí vody.

Doba, která je zapotřebí k úplnému rozpadu tablety po orálním podání, patrně neovlivňuje časovou systémovou expozici fentanylu.

Po dobu, kdy je tableta v dutině ústní, pacienti nemají jíst ani pít.

V případě podráždění sliznice dutiny ústní se doporučuje změnit umístění tablety v dutině ústní.

### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Pacienti bez udržovací léčby opioidy, protože zde existuje zvýšené riziko respirační deprese.
- Závažná respirační deprese nebo závažné obstrukční plicní onemocnění.
- Léčba jiné akutní bolesti, než bolesti průlomové.
- Pacienti léčení léčivými přípravky obsahujícími natrium-oxybát.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

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

#### Náhodné požití dětmi

Pacienti a jejich pečovatelé musí být poučeni, že přípravek Fenroo obsahuje léčivou látku v množství, které může být zvláště pro dítě fatální. Proto musí být všechny tablety uchovávány mimo dohled a dosah dětí.

#### Sledování

Pro minimalizaci rizik nežádoucích účinků souvisejících s opioidy a pro rozpoznání účinné dávky je naprosto nezbytné, aby zdravotnický personál pacienty během titrace pečlivě sledoval.

#### Udržovací léčba opioidy

Je důležité, aby se stabilizovala udržovací léčba opioidy používaná k léčbě perzistentní bolesti pacienta dříve, než bude zahájena terapie přípravkem Fenroo, a aby se u pacienta během užívání přípravku Fenroo pokračovalo v udržovací léčbě opioidy. Přípravek nesmí být podáván pacientům, kteří udržovací léčbu opioidy nepodstupují, neboť existuje zvýšené riziko respirační deprese a úmrtí.

#### Respirační deprese

Jako u všech opioidů i zde existuje v souvislosti s použitím fentanylu nebezpečí klinicky významné respirační deprese. Nesprávný výběr pacientů (např. použití u pacientů bez udržovací léčby opiátem) a/nebo nesprávné dávkování měly za následek fatální důsledky při použití fentanylu ve formě bukálních tablet stejně jako u jiných přípravků obsahujících fentanyl.

Přípravek Fenroo má být užíván pouze za podmínek uvedených v bodě 4.1.

#### Chronická obstrukční plicní nemoc

Zvláštní pozornosti při titraci přípravku Fenroo je zapotřebí u pacientů s nezávažnou chronickou obstrukční plicní nemocí nebo jinými zdravotními obtížemi, které je predisponují k respirační depresi, protože i normální terapeutické dávky přípravku Fenroo mohou dále snižovat respirační úsilí až do bodu respiračního selhání.

#### Poruchy dýchání ve spánku

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

#### Alkohol

Současné požívání alkoholu a užívání fentanylu může vést ke zvýšeným depresivním účinkům, jež mohou vyústit ve fatální následky (viz bod 4.5).

#### Riziko plynoucí ze současného užívání se sedativy, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky

Současné užívání přípravku Fenroo a sedativ, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky, může vést k sedaci, respirační depresi, kómatu a smrti. Vzhledem k těmto rizikům je současné předepisování těchto sedativ vyhrazeno pro pacienty, u nichž nejsou alternativní možnosti léčby. V případě rozhodnutí předepsat přípravek Fenroo současně se sedativy, je nutné předepsat nejnižší účinnou dávku na nejkratší možnou dobu léčby. Pacienty je nutné pečlivě sledovat kvůli možným známkám a příznakům respirační deprese a sedace. V této souvislosti se důrazně doporučuje informovat pacienty a jejich pečovatele, aby o těchto symptomech věděli (viz bod 4.5).

#### Zvýšený nitrolební tlak, porucha vědomí

Přípravek Fenroo se má podávat pouze s extrémní opatrností u pacientů, kteří mohou být zvláště citliví na intrakraniální účinky retence CO<sub>2</sub>, například u pacientů s prokazatelně zvýšeným intrakraniálním tlakem nebo s poruchou vědomí. U pacientů s poraněním hlavy mohou opioidy zastírat klinický průběh a mají se používat pouze tehdy, je-li to klinicky oprávněné.

#### Bradarytmie

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

#### Porucha funkce jater a ledvin

Dále je přípravek Fenroo třeba podávat s opatrností pacientům s poruchou funkce jater nebo ledvin. Vliv poruchy funkce jater a ledvin na farmakokinetiku léčivého přípravku nebyl hodnocen, ovšem při intravenózním podání se ukázalo, že se clearance fentanylu u poruchy funkce jater a ledvin změnila kvůli změnám v metabolické clearance a plazmatických proteinech. Po podání přípravku Fenroo může porucha funkce jater a ledvin jak zvýšit biologickou dostupnost užitého fentanylu, tak snížit jeho systémovou clearance, což může vést ke zvýšení a prodloužení účinku opioidů. Proto je zapotřebí zvláštní opatrnosti během titrace u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater nebo ledvin.

Je nutné pečlivě zvážit podání pacientům s hypovolémií a hypotenzí.

### Serotoninový syndrom

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

Při současném podávání serotonergních léčivých látek, jako jsou selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) a inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI), a s léčivými látkami, které narušují metabolismus serotoninu (včetně inhibitorů monoaminoxidázy [MAO]), může dojít k rozvoji potenciálně život ohrožujícího serotoninového syndromu. K tomu může dojít i při doporučené dávce.

Serotoninový syndrom může zahrnovat změny duševního stavu (např. agitovanost, halucinace, kóma), autonomní nestabilitu (např. tachykardii, labilní krevní tlak, hypertermii), neuromuskulární abnormality (např. hyperreflexi, nekoordinovanost pohybů, rigidity) a/nebo gastrointestinální symptomy (např. nauzeu, zvracení, průjem).

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

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

Při opakovaném podávání opioidů se může rozvinout tolerance a fyzická a psychická závislost. Po podání opioidů se může rozvinout iatrogenní závislost. Fentanyl může být zneužíván podobným způsobem jako jiné opioidy a u všech pacientů léčených opioidy je tedy nutné sledovat případné známky zneužívání a závislosti. Při léčbě opioidy jsou pacienti se závislostí na léčících/zneužíváním alkoholu v anamnéze vystaveni většímu riziku zneužívání a vzniku závislosti. Pacienty se zvýšeným rizikem zneužívání opioidů je sice možné vhodným způsobem léčit opioidy, je však u nich nezbytné dodatečné sledování případných známek nesprávného používání, zneužívání nebo závislosti.

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

Před zahájením léčby přípravkem Fenroo a během léčby je třeba se s pacientem dohodnout na cílech léčby a plánu ukončení léčby (viz bod 4.2). Před léčbou a v jejím průběhu má být pacient rovněž informován o rizicích a znamkách OUD. Pokud se tyto známky objeví, pacienti mají být poučeni, že se musí obrátit na svého lékaře.

U pacientů bude zapotřebí sledovat příznaky snahy o získání další dávky léku (např. příliš časně požadavky na předpis dalšího balení). Toto sledování má zahrnovat kontrolu souběžně užívaných opioidů a psychoaktivních léků (jako jsou benzodiazepiny). U pacientů vykazujících známky a příznaky OUD je třeba zvážit konzultaci s odborníkem na problematiku závislosti.

### Endokrinní účinky

Opioidy mohou ovlivnit osu hypotalamus-hypofýza-nadledviny nebo osu hypotalamus-hypofýza-gonády. Některé pozorované změny zahrnují zvýšení hladiny prolaktinu v séru a snížení hladiny kortizolu a testosteronu v plazmě. Klinické známky a příznaky mohou být projevem těchto hormonálních změn.

### Hyperalgie

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

### Anafylaxe a hypersenzitivita

V souvislosti s použitím orálních fentanylových přípravků absorbovaných sliznicí byla hlášena anafylaxe a hypersenzitivita (viz bod 4.8).

Tento léčivý přípravek obsahuje 67,1 mg sorbitolu v jedné bukální tabletě.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

### Léčiva ovlivňující aktivitu CYP3A4

Fentanyl je metabolizován hlavně isoenzymovým systémem 3A4 lidského cytochromu P450 (CYP3A4), proto při souběžném podávání přípravku Fenroo s léčivy, která ovlivňují aktivitu CYP3A4, může dojít k potenciálním interakcím.

### Induktory CYP3A4

Současné podávání s látkami, které indukují aktivitu CYP3A4, může snižovat účinnost přípravku Fenroo.

### Inhibitory CYP3A4

Současné podávání přípravku Fenroo se silnými inhibitory CYP3A4 (např. ritonavirem, ketokonazolem, itraconazolem, troleandomycinem, klarithromycinem a nelfinavirem) nebo středně silnými inhibitory CYP3A4 (např. amprenavirem, aprepitantem, diltiazemem, erythromycinem, flukonazolem, fosamprenavirem, grapefruitovou šťávou a verapamilem) může způsobit zvýšení plazmatických koncentrací fentanylu a potenciálně zapříčinit závažné nežádoucí účinky včetně fatální respirační deprese. Pacienti užívající přípravek Fenroo souběžně se středně silnými nebo silnými inhibitory CYP3A4 mají být pečlivě sledováni po delší dobu. Zvýšení dávky je nutné provádět s opatrností.

### Látky, které mohou zvýšit depresivní účinky na CNS

Současné podávání fentanylu s jinými látkami tlumícími centrální nervový systém včetně jiných opioidů, sedativ nebo hypnotik (včetně benzodiazepinů), celkových anestetik, fenothiazinů, trankvilizérů, mukoskeletálních relaxancií, sedativních antihistaminik a alkoholu může vyvolat aditivní depresivní účinky, jež mohou vyústit ve fatální následky (viz bod 4.4).

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

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

### Částeční opioidní agonisté/antagonisté

Současné podávání částečných opioidních agonistů/antagonistů (např. buprenorfin, nalbufin, pentazocin) se nedoporučuje. Mají vysokou afinitu k opioidovým receptorům s relativně nízkou vnitřní aktivitou, a proto částečně antagonizují analgetický účinek fentanylu a mohou vyvolat abstinenční příznaky u pacientů závislých na opioidech.

### Serotonergní léčivé přípravky

Současné podávání fentanylu se serotonergními léčivými přípravky, jako jsou selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) nebo inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI) nebo inhibitory monoaminoxidázy (MAO), může zvyšovat riziko serotoninového syndromu, což je potenciálně život ohrožující stav. Používání přípravku Fenroo se nedoporučuje u pacientů, kteří během posledních 14 dnů užívali IMAO, protože byla hlášena závažná a nepředvídatelná potenciace opioidních analgetik vyvolaná IMAO.

### Natrium-oxybát

Současné užívání léčivých přípravků obsahujících natrium-oxybát a fentanyl je kontraindikováno (viz bod 4.3). Léčba natrium-oxybátem by měla být před zahájením léčby přípravkem Fenroo ukončena.

## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

### Těhotenství

O použití fentanylu u těhotných žen nejsou k dispozici dostatečné údaje. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známé. Přípravek Fenroo se nemá podávat v těhotenství, pokud to není nezbytně nutné.

Po dlouhodobém podávání fentanylu během těhotenství existuje riziko neonatálního abstinčního syndromu po vysazení opioidů, který může být život ohrožující, pokud není rozpoznán a léčen, a který vyžaduje léčbu podle protokolů vyvinutých neonatologů. Pokud je nutné dlouhodobé použití opioidů u těhotné ženy, informujte pacientku o riziku neonatálního abstinčního syndromu po vysazení opioidů a zajistěte dostupnost příslušné léčby (viz bod 4.8).

Nedoporučuje se používat fentanyl na začátku porodu a během něj (včetně císařského řezu), protože fentanyl prochází placentou a může u plodu vyvolat respirační depresi. Pokud se přípravek Fenroo bude podávat, musí být pro dítě k okamžité dispozici antidotum.

### Kojení

Fentanyl přechází do mateřského mléka a může vyvolávat sedací a respirační depresi u kojeného dítěte. Kojící ženy nemají fentanyl používat a kojení nemají znovu zahájit dříve než 5 dnů po posledním podání fentanylu.

### Fertilita

Nejsou dostupné žádné údaje o vlivu na fertilitu u člověka. Studie na zvířatech prokázaly negativní vliv na fertilitu samců (viz bod 5.3).

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Opioidní analgetika však zhoršují mentální a/nebo fyzickou schopnost požadovanou pro provádění potenciálně nebezpečných činností (např. řízení vozidla nebo obsluha stroje). Pacienti musí být poučeni, aby při užívání přípravku Fenroo neřídili a neobsluhovali stroje, pokud budou cítit ospalost, závratě, či se jim zhorší vidění, a aby neřídili a neobsluhovali stroje, dokud nebudou vědět, jak na léčbu reagují.

## 4.8 Nežádoucí účinky

### Souhrn bezpečnostního profilu

U přípravku Fenroo lze očekávat typické nežádoucí účinky opioidů. S pokračujícím používáním léčivého přípravku jejich intenzita klesá či mizí s tím, jak je pacient titrován na nejvhodnější dávku. Ovšem nejzávažnějšími nežádoucími účinky jsou respirační deprese (potenciálně vedoucí k apnoe nebo respirační zástavě), oběhová deprese, hypotenze a šok a všichni pacienti proto mají být pečlivě sledováni.

Klinické studie fentanylu ve formě bukálních tablet byly navrženy tak, aby hodnotily bezpečnost a účinnost léčby BTP a všichni pacienti rovněž užívali k léčbě perzistentní bolesti souběžně opioidy, například morfin s řízeným uvolňováním nebo transdermální fentanyl. Proto není možné s konečnou platností oddělit účinky fentanylu ve formě bukálních tablet samotného.

### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny při podávání fentanylu ve formě bukálních tablet a/nebo dalších přípravků obsahujících fentanyl během klinických studií a ze zkušeností z období po uvedení přípravku na trh. Nežádoucí účinky jsou uvedeny níže pod preferovanými termíny MedDRA a seřazeny podle třídy orgánových systémů a frekvence (frekvence jsou definované jako: velmi časté  $\geq 1/10$ , časté  $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ , méně časté  $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ , vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit)); v každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti:

	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
--	-------------	-------	------------	--------	------------

Infekce a infestace		Orální kandidóza	Faryngitida	Orální pustula	
Poruchy krve a lymfatického systému		Anémie Neutropenie	Trombocytopenie		
Poruchy imunitního systému				Hypersenzitivita*	
Endokrinní poruchy				Hypogonadismus	Adrenální insuficience Androgenní insuficience
Poruchy metabolismu a výživy		Anorexie			
Psychiatrické poruchy		Deprese Úzkost Stav zmatenosti Nespavost	Euforická nálada Nervozita Halucinace Vizuální halucinace Změny duševního stavu Ztráta orientace		Závislost na léku (návyk)* Zneužití léku (viz bod 4.4) Delirium
Poruchy nervového systému	Závraťe Bolest hlavy	Dysgeuzie Somnolence Letargie Tremor Sedace Hypestézie Migréna	Snížená hladina vědomí Porucha pozornosti Porucha rovnováhy Dysartrie	Kognitivní porucha Motorická dysfunkce	Ztráta vědomí* Křeče
Poruchy oka			Poruchy vidění Hyperémie oka Rozmazané vidění Snížená ostrost vidění	Abnormální pocit v oku Fotopsie	
Poruchy ucha a labyrintu			Vertigo Tinnitus Ušní diskomfort		
Srdeční poruchy		Tachykardie	Bradykardie		
Cévní poruchy		Hypotenze Hypertenze	Zrudnutí Návaly horka		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Dyspnoe Faryngolaryngeální bolest	Respirační deprese Syndrom spánkové apnoe		Respirační zástava*
Gastrointestinální poruchy	Nauzea Zvracení	Zácpa Stomatitida Sucho v ústech Průjem Bolest břicha	Ileus Ulcerace v ústech Orální hypestézie Orální diskomfort	Puchýře na sliznici úst Suché rty	

		Gastroezofageální reflux Žaludeční diskomfort Dyspepsie Bolest zubů	Odbarvení sliznice úst Porucha orální měkké tkáně Pálení jazyka Puchýře na jazyku Bolest dásní Ulcerace jazyka Onemocnění jazyka Ezofagitida Rozpraskané rty Zubní onemocnění		
Poruchy jater a žlučových cest			Dilatace žlučových cest		
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Pruritus Hyperhidróza Vyrážka	Studený pot Otok obličeje Generalizovaný pruritus Alopecie	Onychorexe	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Myalgie Bolest zad	Záškuby ve svalech Svalová slabost		
Poruchy ledvin a močových cest			Močová retence		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Reakce v místě podání včetně krvácení, bolesti, vředu, podráždění, parestézie, anestézie, erytému, edému, otoku a puchýřků	Periferní edém Únava Astenie Abstinenční syndrom z vysazení léku* Zimnice	Malátnost Stagnace Diskomfort hrudníku Abnormální pocit Pocit paniky Žízeň Pocit chladu Pocit horkosti		Pyrexie Syndrom z vysazení léku u novorozence (viz bod 4.6) Léková tolerance
Vyšetření		Snížení tělesné hmotnosti	Snížení počtu krevních destiček Zvýšení srdeční frekvence Snížení hematokritu Snížení hemoglobinu		
Poranění, otravy a procedurální komplikace		Pád			

\* Viz bod Popis vybraných nežádoucích účinků

### Popis vybraných nežádoucích účinků

*Tolerance:* Při opakovaném použití se může vyvinout tolerance.

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

U transmukózně podávaného fentanylu byly zaznamenány příznaky po vysazení opioidů, jako jsou např. nauzea, zvracení, průjem, úzkost, zimnice, třes a pocení.

Při předávkování byly zaznamenány ztráta vědomí a respirační zástava (viz bod 4.9).

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny reakce hypersenzitivity, zahrnující vyrážku, erytém, otoky rtů a tváře a kopřivku (viz bod 4.4).

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## **4.9 Předávkování**

### Příznaky

Očekává se, že příznaky předávkování fentanylem budou svojí povahou podobné příznakům u intravenózně podávaného fentanylu a jiných opioidů, a jsou rozšířením jeho farmakologických účinků, kdy nejzávažnějšími účinky jsou změna duševního stavu, ztráta vědomí, kóma, hypotenze, respirační deprese, respirační tíseň a respirační selhání, které vedly k úmrtí.

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

Při předávkování fentanylem byla rovněž pozorována toxická leukoencefalopatie.

### Léčba

Bezprostřední léčba předávkování opioidy zahrnuje vyjmutí bukalní tablety fentanylu, pokud je stále ještě v ústech, zajištění dýchacích cest pacienta, fyzickou a verbální stimulaci pacienta, zhodnocení úrovně vědomí, stavu ventilace a oběhu a asistovanou ventilaci (podporu dýchání), bude-li to nutné.

### *Předávkování (náhodné požití) u osoby dosud neléčené opioidy*

Pro léčbu předávkování (náhodné požití) u osoby dříve neléčené opioidy je nutné získat intravenózní přístup a podávat podle klinické indikace naloxon nebo jiné antagonisty opioidů. Doba trvání respirační deprese po předávkování může být delší než účinky působení antagonisty opioidů (např. poločas naloxonu se pohybuje v rozmezí 30 až 81 minut) a může být nezbytné opakované podání. Podrobnosti o takovém použití naleznete v Souhrnu údajů o přípravku příslušného antagonisty opioidů.

### *Předávkování u pacientů léčených opioidy*

Pro léčbu předávkování u pacientů udržovaných na opioidech je zapotřebí získat intravenózní přístup. V některých případech může být vhodným způsobem léčby uvážlivé používání naloxonu nebo jiného antagonisty opioidů, ale je to spojeno s rizikem vyvolání akutního abstinčního syndromu.

Přestože nebyla po použití fentanylu ve formě bukalních tablet pozorována svalová ztuhlost narušující respiraci, může k ní u fentanylu a jiných opioidů dojít. Jestliže k ní dojde, je zapotřebí ji léčit pomocí asistované ventilace, podáním antagonisty opioidů a v poslední řadě podáním látky blokující neuromuskulární převod.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: analgetika; opioidy; ATC kód: N02AB03.

#### Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

Fentanyl je opioidní analgetikum, které převážně interaguje s opioidním  $\mu$ -receptorem. Jeho primární terapeutickými účinky jsou analgezie a sedace. Sekundárními farmakologickými účinky jsou respirační deprese, bradykardie, hypotermie, zácpa, mióza, fyzická závislost a euforie.

Analgetické účinky fentanylu souvisí s jeho hladinou v plazmě. Obecně platí, že efektivní koncentrace a koncentrace, při níž se projevuje toxicita, rostou se zvyšující se tolerancí na opioidy. Rychlost vývoje tolerance se u jednotlivců ve velké míře liší. Proto je nutné dávku přípravku Fenroo titrovat individuálně, aby se dosáhlo požadovaného účinku (viz bod 4.2).

Agonisté opioidních  $\mu$ -receptorů včetně fentanylu vytváří respirační depresi v závislosti na dávce. Riziko respirační deprese je nižší u pacientů podstupujících chronickou opioidní léčbu, protože se u nich vyvine tolerance na účinky způsobující respirační depresi.

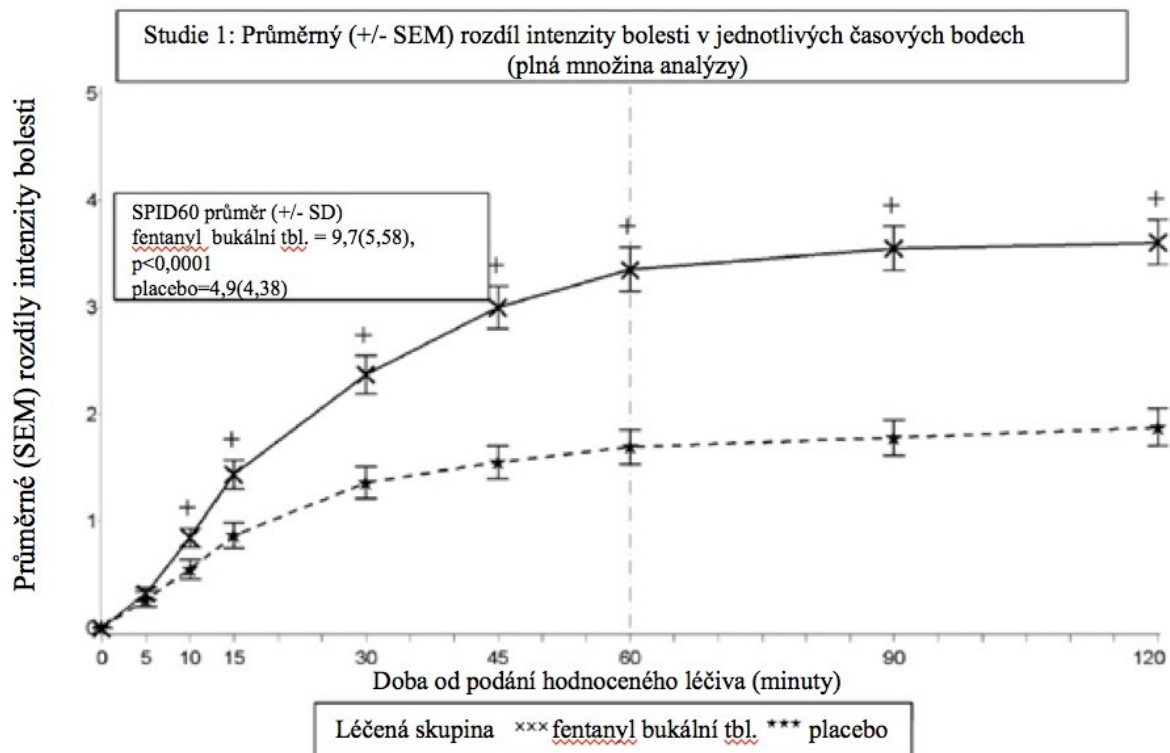
Opioidy mohou ovlivnit osu hypotalamus-hypofýza-nadledviny nebo osu hypotalamus-hypofýza-gonády. Některé pozorované změny zahrnují zvýšení hladiny prolaktinu v séru a snížení hladiny kortizolu a testosteronu v plazmě. Klinické známky a příznaky mohou být projevem těchto hormonálních změn (viz také bod 4.8).

#### Klinická účinnost a bezpečnost

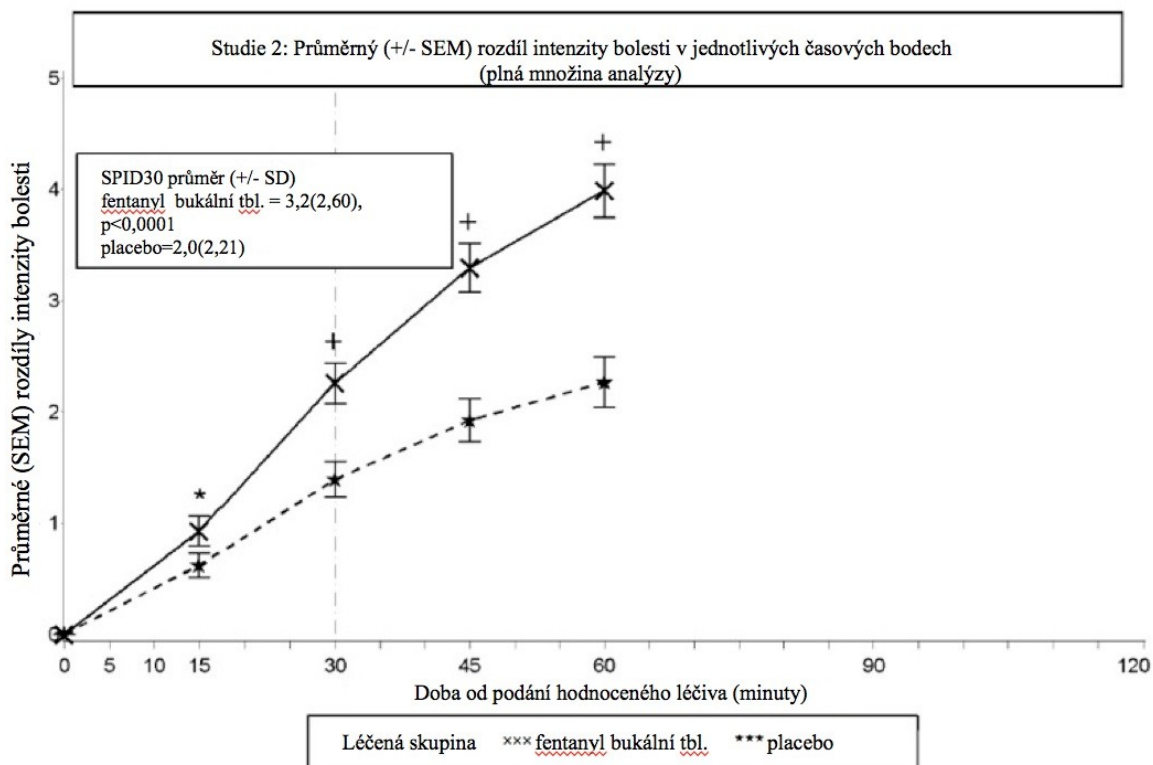
Bezpečnost a účinnost fentanylu ve formě bukálních tablet byla hodnocena u pacientů užívajících toto léčivo při nástupu epizody akutní ataky bolesti. Preventivní používání fentanylu ve formě bukálních tablet u předvídatelných epizod bolesti nebylo v klinických hodnoceních zkoumáno. Byly provedeny dvě dvojitě zaslepené, randomizované, placebem kontrolované studie se zkříženým uspořádáním zahrnující celkem 248 pacientů s BTP a nádorovým onemocněním, kteří uváděli průměrně 1 až 4 epizody BTP denně při udržovací opioidní terapii. Během počáteční otevřené fáze byli pacienti titrováni na efektivní dávku fentanylu ve formě bukálních tablet. Pacienti, u nichž byla stanovena účinná dávka, vstoupili do dvojitě zaslepené fáze studie. Primární parametr účinnosti představovalo hodnocení intenzity bolesti pacientem. Pacienti hodnotili intenzitu bolesti na jedenáctistupňové stupnici. Pro každou epizodu BTP byla intenzita bolesti hodnocena před a po léčbě v několika časových bodech.

Šedesát sedm procent pacientů mohlo být titrováno na efektivní dávku.

V pivotní klinické studii (studie 1) byla primárním cílovým bodem průměrná suma rozdílů ve skóre intenzity bolesti z podávání do 60 minut včetně (SPID60), která byla statisticky signifikantní v porovnání s placebem ( $p < 0,0001$ ).



+ p<0,0001 fentanyl bukální tbl versus placebo ve prospěch fentanylu bukální tbl. analýzou odchylky PID= rozdíl intenzity bolesti; SEM=standardní chyba průměru



\* p<0,01 fentanyl bukální tbl versus placebo ,ve prospěch fentanylu bukální tbl. jednovběrovým párovým Wilcoxonovým testem  
+ p<0,0001 fentanyl bukální tbl versus placebo ,ve prospěch fentanylu bukální tbl. jednovběrovým párovým Wilcoxonovým testem  
PID= rozdíl intenzity bolesti; SEM=standardní chyba průměru

Ve druhé pivotní studii (studie 2) byl primárním cílovým bodem SPID30, který byl rovněž statisticky významný v porovnání s placebem ( $p < 0,0001$ ).

Statisticky významné zlepšení v rozdílu intenzity bolesti bylo pozorováno u fentanylu ve formě bukálních tablet oproti placebo již po 10 minutách ve studii 1 a již po 15 minutách (nejčasnější měřený časový interval) ve studii 2. Tyto rozdíly zůstávaly nadále statisticky významné v každém časovém bodě všech jednotlivých studií.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Obecný úvod

Fentanyl je vysoce lipofilní a může se velmi rychle absorbovat ústní sliznicí a pomaleji konvenční gastrointestinální cestou. Fentanyl podléhá metabolismu prvního průchodu v játrech a střevnímu metabolismu a jeho metabolity se nepodílejí na terapeutickém účinku fentanylu.

Doba zdržení (definovaná jako časový úsek, který je zapotřebí k úplnému rozrušení tablety po orálním podání), neovlivňuje časovou systémovou expozici fentanylu. Srovnávací studie jedné 400mikrogramové bukální tablety fentanylu podané buď bukálně (tj. mezi tvář a dásně) nebo sublingválně splnila kritéria bioekvivalence.

Účinek poruchy funkce ledvin či jater na farmakokinetiku fentanylu bukální tablety nebyl studován.

### Absorpce

Po orálním podání fentanylu ve formě bukálních tablet se fentanyl snadno absorbuje s absolutní biologickou dostupností 65 %. Absorpční profil fentanylu ve formě bukálních tablet je převážně výsledkem počáteční rychlé absorpce z ústní sliznice s vrcholovými koncentracemi v plazmě po odběru vzorku žilní krve, kterého se dosahuje do hodiny po orálním podání. Přibližně 50 % celkové podané dávky se rychle absorbuje přes sliznici a je systémově dostupné. Zbývající polovina celkové dávky je spolknuta a pomalu se absorbuje z gastrointestinálního traktu. Přibližně 30 % z tohoto spolknutého množství (50 % celkové dávky) uniká eliminaci při prvním průchodu játry a střevem a stává se systémově dostupným.

Hlavní farmakokinetické parametry jsou uvedeny v následující tabulce.

### Farmakokinetické parametry\* u dospělých pacientů užívajících fentanyl ve formě bukálních tablet

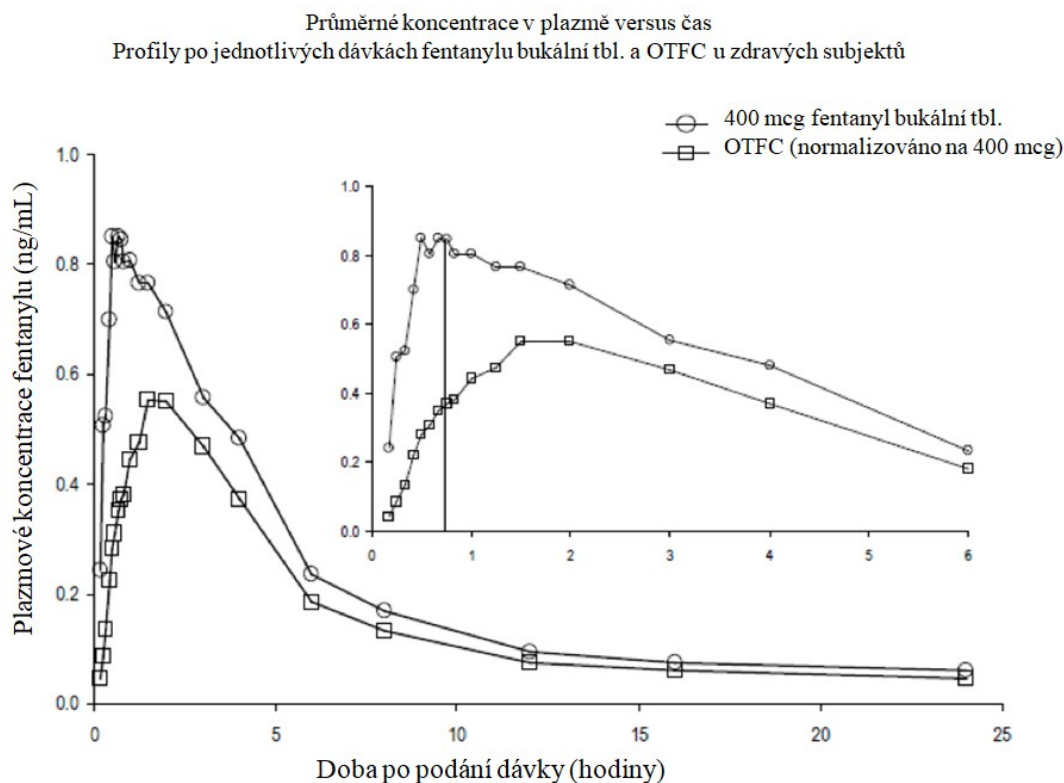
Farmakokinetický parametr (průměr)	fentanyl bukální tablety 400 mikrogramů
Absolutní biologická dostupnost	65 % ( $\pm 20$ %)
Podíl absorbovaný transmukosálně	48 % ( $\pm 31,8$ %)
$T_{max}$ (minuty) **	46,8 (20-240)
$C_{max}$ (ng/ml)	1,02 ( $\pm 0,42$ )
$AUC_{0-t_{max}}$ (ng.h/ml)	0,40 ( $\pm 0,18$ )
$AUC_{0-inf}$ (ng.h/ml)	6,48 ( $\pm 2,98$ )

\* Na základě vzorků žilní krve (plazma). Koncentrace fentanylu získané v séru byly vyšší než v plazmě. Sérové AUC a  $C_{max}$  byly přibližně o 20 % a 30 % vyšší než plazmatické AUC resp.  $C_{max}$  v jednotlivých případech. Důvod způsobující tento rozdíl není znám.

\*\* Údaje pro  $T_{max}$  prezentované jako medián (rozsah).

Ve farmakokinetických studiích, které porovnávaly absolutní a relativní biologickou dostupnost fentanylu ve formě bukálních tablet a perorálního transmukosálního fentanylu-citrátu (OTFC), byla prokázána rychlost a rozsah absorpce fentanylu u fentanylu ve formě bukálních tablet expozicí, která byla o 30 % až 50 % vyšší než u orálního transmukosálního fentanylu-citrátu. Při převádění z jiného orálního přípravku obsahujícího fentanyl-citrát, je nutná nezávislá titrace dávky fentanylu ve formě

bukálních tablet, protože se biologická dostupnost u jednotlivých přípravků významně liší. U těchto pacientů je však možné zvážit výchozí dávku vyšší než 100 mikrogramů.



Data OTFC byla upravena (800 mikrogramů na 400 mikrogramů)

klinické studii pacientů s mukositidou stupně 1 byly pozorovány u fentanylu ve formě bukálních tablet rozdíly v expozici. Hodnoty  $C_{max}$  a  $AUC_{0-8}$  byly o 1 % v prvním a o 25 % v druhém případě vyšší u pacientů s mukositidou v porovnání s pacienty bez mukositidy. Zjištěné rozdíly nebyly klinicky významné.

#### Distribuce

Fentanyl je vysoce lipofilní a dobře se distribuuje vaskulárním systémem s velkým zdánlivým distribučním objemem. Po orálním podání fentanylu ve formě bukálních tablet podléhá fentanyl počáteční rychlé distribuci, která představuje rovnováhu fentanylu mezi plazmou a vysoce perfúzními tkáněmi (mozek, srdce a plíce). Následně se fentanyl redistribuuje mezi kompartmenty hlubokých tkání (svaly a tuk) a plazmu.

Vazba fentanylu na plazmatické proteiny činí 80 až 85 %. Hlavním vazebním proteinem je alfa-1-kyselé glykoprotein, ale do určité míry přispívá jak albumin, tak lipoproteiny. S acidózou roste volná frakce fentanylu.

#### Biotransformace

V klinických studiích nebyly charakterizovány metabolické cesty po orálním podání fentanylu ve formě bukálních tablet. Fentanyl je metabolizován v játrech a ve střevní sliznici na norfentanyl izoformou CYP3A4. Norfentanyl nebyl ve studiích se zvířaty farmakologicky aktivní. Více než 90 % podané dávky fentanylu se eliminuje biotransformací na N-dealkylované a hydroxylované neaktivní metabolity.

#### Eliminace

Po intravenózním podání fentanylu je močí bez změny vylučováno méně než 7 % podané dávky a pouze asi 1 % se vylučuje nezměněné stolicí. Metabolity se vylučují hlavně močí, zatímco exkrece stolicí je méně důležitá.

Po podání fentanylu ve formě bukalních tablet je terminální eliminační fáze fentanylu výsledkem redistribuce mezi plazmou a kompartmentem hluboké tkáně. Tato fáze eliminace je pomalá, výsledkem je medián poločasu konečné eliminace  $t_{1/2}$  přibližně 22 hodin po orálním podání rozpustné formy a přibližně 18 hodin po intravenózním podání. Celková plazmatická clearance po intravenózním podání je přibližně 42 l/h.

#### Linearita/nelinearita

Byla prokázána dávková proporcionalita od 100 mikrogramů do 1 000 mikrogramů.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a karcinogenity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Studie embryo-fetální vývojové toxicity provedené na potkanech a králících nezjistily žádné malformace či vývojové odchylky způsobené látkou podávanou v období organogeneze.

Ve studii fertility a časného embryonálního vývoje u potkanů byl při vysokých dávkách (300 mcg/kg/den, s.c.) zaznamenán účinek zprostředkovaný samcem, který je považován za sekundární k sedativním účinkům fentanylu ve studiích na zvířatech.

Ve studiích prenatálního a postnatálního vývoje u potkanů byla míra přežití potomstva signifikantně snížena při dávkách, které vedly k závažné toxicitě pro matku. Dalšími nálezy u mláďat generace F1 při dávkách toxických pro matku byly opožděný fyzický vývoj, a opožděný vývoj sensorických funkcí, reflexů a chování. Tyto účinky by mohly představovat buď nepřímé účinky změny mateřské péče a/nebo snížené míry kojení, nebo přímý účinek fentanylu na mláďata.

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

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Mannitol  
Sorbitol  
Kyselina citronová  
Makrogol  
Arginin  
Magnesium-stearát

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Hliníkový laminovaný blistr z fólie PVC/hliník/polyamid/PVC s vrchní krycí fólií z papíru/polyesteru.

Balení blistrů se dodávají v krabičkách po 4 nebo 28 tabletách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

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

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

Stada Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Německo

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

Fenroo 100 mikrogramů bukální tablety: 65/070/19-C

Fenroo 200 mikrogramů bukální tablety: 65/071/19-C

Fenroo 400 mikrogramů bukální tablety: 65/072/19-C

Fenroo 600 mikrogramů bukální tablety: 65/073/19-C

Fenroo 800 mikrogramů bukální tablety: 65/074/19-C

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

Datum první registrace: 18. 12. 2019

Datum posledního prodloužení registrace: 19. 4. 2024

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

**2. 1. 2026**