

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dolforin, 25 mikrogramów/godzinę, system transdermalny
Dolforin, 50 mikrogramów/godzinę, system transdermalny
Dolforin, 75 mikrogramów/godzinę, system transdermalny
Dolforin, 100 mikrogramów/godzinę, system transdermalny

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Dolforin 25 µg/h : Każdy z plastrów (o powierzchni czynnej 15 cm²) zawiera fentanyl w ilości 4,8 mg. Odpowiada to uwalnianiu 25 µg fentanylu na godzinę.

Dolforin 50 µg/h: Każdy z plastrów (o powierzchni czynnej 30 cm²) zawiera fentanyl w ilości 9,6 mg. Odpowiada to uwalnianiu 50 µg fentanylu na godzinę.

Dolforin 75 µg/h: Każdy z plastrów (o powierzchni czynnej 45 cm²) zawiera fentanyl w ilości 14,4 mg. Odpowiada to uwalnianiu 75 µg fentanylu na godzinę.

Dolforin 100 µg/h: Każdy z plastrów (o powierzchni czynnej 60 cm²) zawiera fentanyl w ilości 19,2 mg. Odpowiada to uwalnianiu 100 µg fentanylu na godzinę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

System transdermalny

Dolforin 25 50 75 100 µg/h jest cienkim, przezroczystym plastrem, do podania przezskórnego, z zaokrąglonymi rogami i następującym nadrukiem:

Fentanyl 25 µg/h
Fentanyl 50 µg/h
Fentanyl 75 µg/h
Fentanyl 100 µg/h

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli

Produkt leczniczy Dolforin, plaster transdermalny wskazany jest:

- w leczeniu przewlekłego, opornego na leczenie bólu pochodzenia nowotworowego,
- w leczeniu przewlekłego, opornego na leczenie bólu.

Dzieci

- długotrwałe leczenie ciężkiego, przewlekłego bólu u dzieci od 2. roku życia otrzymujących przeciwbólowe leki opioidowe.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Do stosowania transdermalnego.

Produkt leczniczy Dolforin, plaster transdermalny powinien być stosowany na skórę niepodrażnioną i nienapromienianą o płaskiej powierzchni, na tułów lub górną część ramienia. U małych dzieci, preferowanym miejscem aplikacji plastra jest górna część pleców w celu zminimalizowania ryzyka usunięcia plastra. Należy wybrać powierzchnię, która nie jest pokryta włosami. Jeżeli nie jest to możliwe, przed nałożeniem systemu należy ostrzyć (ale nie golić) owłosienie. Jeśli przed nałożeniem plastra, miejsce zastosowania produktu leczniczego Dolforin, plaster transdermalny wymaga oczyszczenia, należy użyć do tego wody. Mydła, oliwki, lotiony lub inne substancje mogące podrażniać skórę lub zmienić jej właściwości nie powinny być stosowane. Skóra przed nałożeniem plastra powinna być całkowicie sucha. Przed użyciem należy sprawdzić, w jakim stanie są plastry. Nie należy używać plastrów, które są przecięte, podzielone lub uszkodzone w jakikolwiek sposób.

Produkt leczniczy Dolforin, plaster transdermalny należy wyjąć z torebki zabezpieczającej zginając ją najpierw w miejscu nacięcia (znajduje się w pobliżu wierzchołka strzałki na etykiecie torebki), a następnie ostrożnie rozrywając. Jeżeli do otwarcia torebki używa się nożyczek, należy wykonać nacięcie blisko zgrzewanej krawędzi opakowania, aby nie uszkodzić znajdującego się wewnątrz plastra.

Produkt leczniczy Dolforin, plaster transdermalny należy użyć od razu po wyjęciu z torebki zabezpieczającej. Należy unikać dotykania warstwy przylepnej plastra. Po usunięciu dwóch części warstwy ochronnej plaster transdermalny należy mocno dociskać do powierzchni ciała opuszkami palców przez około 30 sekund, upewniając się, że przylega on całkowicie, szczególnie na obrzeżach. Potem należy umyć ręce czystą wodą.

Produkt leczniczy Dolforin, plaster transdermalny powinien być noszony na skórze ciągle przez 72 godziny. Nowy plaster powinien być przyklejony w innym miejscu na skórze po zdjęciu poprzedniego plastra transdermalnego. Przed zastosowaniem nowego plastra w tym samym miejscu na skórze powinno upłynąć kilka dni.

Konieczność kontynuacji leczenia powinna być oceniana w regularnych odstępach czasu.

Dorośli

Wybór dawki początkowej

Zaleca się, aby produkt leczniczy Dolforin, plaster transdermalny stosować u pacjentów, którzy poprzednio tolerowali leki opioidowe. Wybór dawki początkowej produktu leczniczego Dolforin, plaster transdermalny powinien opierać się na zebranych od pacjenta wywiadzie dotyczącym stosowania opioidów, z uwzględnieniem stopnia tolerancji na opioidy (jeżeli występuje) oraz obecnego stanu ogólnego i medycznej oceny pacjenta.

U pacjentów nie stosujących wcześniej silnych opioidów, należy stosować jako dawkę początkową produkt leczniczy Dolforin, plaster transdermalny o mocy 25 µg/h.

Doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania produktu leczniczego Dolforin, plaster transdermalny u pacjentów nie stosujących wcześniej opioidów jest ograniczone. Jeżeli uzna się za właściwe zastosowanie produktu leczniczego Dolforin, plaster transdermalny u pacjentów nigdy wcześniej nie stosujących opioidów, zaleca się, aby u tych pacjentów początkowo stopniowo zwiększać dawkowanie z użyciem niewielkich dawek leków opioidowych o krótkim czasie działania. Następnie u pacjentów tych można zmienić lek na produkt leczniczy Dolforin, plaster transdermalny 25 µg/h. W razie konieczności, dawka może być następnie zwiększana lub zmniejszana o 12 lub 25 µg/h, do uzyskania najniższej skutecznej dawki produktu leczniczego Dolforin, plaster transdermalny, w zależności od reakcji pacjenta i dodatkowego zapotrzebowania na środki przeciwbólowe (patrz również punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

U pacjentów, u których wcześniej stosowano opioidy dawka początkowa produktu leczniczego Dolforin, plaster transdermalny powinna być ustalona w oparciu o zapotrzebowanie na opioidowe leki przeciwbólowe w ciągu ostatnich 24 godzin.

Zalecany schemat konwersji z morfiny stosowanej doustnie na produkt leczniczy Dolforin, plaster transdermalny jest przedstawiony w Tabeli 1.

Doustna 24-godzinna dawka morfiny (mg/dzień)	Plaster transdermalny zawierający fentanyl (µg/h)
< 90	25
90-134	37
135-189	50
190-224	62
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

Od momentu przyklejenia pierwszego plastra należy stopniowo wycofywać się z wcześniej stosowanego leczenia przeciwbólowego, aż do momentu osiągnięcia skutecznego działania przeciwbólowego za pomocą produktu leczniczego Dolforin, plaster transdermalny. Zarówno w przypadku pacjentów wcześniej nie przyjmujących silnych opioidów, jak i u tych, którzy byli już nimi leczeni, wstępna ocena przeciwbólowego działania produktu leczniczego Dolforin, plaster transdermalny nie powinna być przeprowadzona przed upływem 24 godzin od zastosowania plastra, ze względu na stopniowe zwiększanie się stężenia fentanylu w surowicy krwi, które dokonuje się w tym czasie.

Zwiększanie dawki i leczenie podtrzymujące

Produkt leczniczy, Dolforin plaster transdermalny należy zmieniać co 72 godziny. Stopniowe zwiększanie dawki powinno być indywidualne dla każdego pacjenta i prowadzone aż do uzyskania właściwej skuteczności przeciwbólowej. Jeśli działanie przeciwbólowe jest niewystarczające pod koniec początkowego okresu podawania leku, dawkę można zwiększyć. Jeżeli istnieje taka potrzeba, dostosowanie dawki w zakresie od 25 µg/h do 75 µg/h powinno zwykle przebiegać w następujących odstępach: 25 µg/h, 37 µg/h, 50 µg/h, 62 µg/h i 75 µg/h. Dalsze zwiększanie dawki zwykle powinno przebiegać w odstępach co 25 µg/h. Należy jednak brać pod uwagę zastosowanie dodatkowego leczenia przeciwbólowego (doustnie podawana morfina w dawce 90 mg/dobę ≈ produkt leczniczy Dolforin, plaster transdermalny 25 µg/h) i nasilenie dolegliwości bólowych u pacjenta. W celu osiągnięcia wymaganej dawki można zastosować więcej niż jeden plaster produktu leczniczego Dolforin, plaster transdermalny. Pacjenci mogą okresowo wymagać dodatkowych dawek leków przeciwbólowych o krótkim czasie działania w celu opanowania bólu „przebijającego”. W przypadku konieczności stosowania produktu leczniczego Dolforin, plaster transdermalny w dawce powyżej 300 µg/h, należy rozważyć możliwość zastosowania dodatkowej lub alternatywnej metody leczenia bólu.

Przerwanie leczenia produktem leczniczym Dolforin, system transdermalny

W razie konieczności przerwania stosowania produktu leczniczego Dolforin, plaster transdermalny, zastąpienie go innymi produktami leczniczymi opioidowymi powinno być stopniowe i rozpoczynać się od małej, powoli zwiększanej dawki. Jest to związane ze stopniowym zmniejszaniem się stężenia fentanylu w surowicy krwi po usunięciu produktu leczniczego Dolforin, plaster transdermalny. Zmniejszenie stężenia fentanylu w surowicy o 50% trwa 17 godzin lub dłużej (patrz punkt 5.2 Właściwości farmakokinetyczne). Jako ogólną zasadę należy przyjąć, że, przerywanie leczenia

przeciwbólowego opioidami powinno odbywać się stopniowo w celu uniknięcia objawów odstawienia.

Objawy odstawienia opioidów (patrz punkt 4.8 Działania niepożądane) mogą wystąpić u niektórych pacjentów po konwersji lub dostosowaniu dawki.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku:

Dane pochodzące z badań nad stosowaniem dożylnego preparatu fentanylu sugerują, że u pacjentów w podeszłym wieku może występować zmniejszony klirens nerkowy, wydłużony okres półtrwania oraz większa wrażliwość na lek w porównaniu z młodszymi pacjentami. Pacjenci w podeszłym wieku, osłabieni lub wyniszczeni powinni być uważnie obserwowani pod kątem wystąpienia objawów toksyczności fentanylu, a w razie konieczności należy u nich zmniejszyć dawkę leku (patrz punkt 5.2 Właściwości farmakokinetyczne).

Stosowanie u dzieci

Dzieci w wieku 16 lat i powyżej: dawkowanie takie jak u dorosłych

Dzieci w wieku od 2 do 16 lat:

Produkt leczniczy Dolforin, plaster transdermalny powinien być stosowany wyłącznie u dzieci, które tolerują leczenie lekami opioidowymi (w wieku od 2 do 16 lat) i u których stosowane są leki przeciwbólowe w dawce równoważnej co najmniej 30 mg morfiny podawanej doustnie. Informacje dotyczące metody przeliczenia dawki opioidów podawanych doustnie na dawkę produktu leczniczego Dolforin, plaster transdermalny u dzieci znajdują się w Tabeli 2. Zalecana dawka produktu leczniczego Dolforin, plaster transdermalny jest ustalona na podstawie dobowej dawki morfiny podawanej doustnie.

Tabela 2. Zalecana dawka produktu leczniczego Dolforin, plaster transdermalny ustalona na podstawie dobowej dawki morfiny podawanej doustnie

Doustna 24-godzinna dawka morfiny (mg/dzień)	Plaster transdermalny zawierający fentanyl ($\mu\text{g/h}$)
Dzieci ²	
30-44	12
45-134	25

1. W badaniach klinicznych zakresy dziennych dawek morfiny podawanej doustnie zostały wykorzystane jako podstawa do konwersji na produkt leczniczy Dolforin, plaster transdermalny
2. Konwersja na dawki produktu leczniczego Dolforin, plaster transdermalny większe niż 25 $\mu\text{g/h}$ jest taka sama dla dorosłych i dzieci

W przypadku dzieci, które otrzymują ponad 90 mg morfiny podawanej doustnie w ciągu doby, dostępne są aktualnie bardzo ograniczone informacje uzyskane w badaniach klinicznych. W badaniach z udziałem dzieci, wymaganą dawkę fentanylu podawanego w plastrach obliczano w stały sposób: 30 mg do 44 mg dawki dobowej morfiny podawanej doustnie jest równoważne dawce opioidów, na które zapotrzebowanie pokrywane jest przez jeden plaster transdermalny zawierający 12 $\mu\text{g/h}$ fentanylu. Należy zwrócić uwagę, że te schematy konwersji dla dzieci mogą być zastosowane wyłącznie do zmiany leczenia z doustnej postaci morfiny (lub jej równoważników) na produkt leczniczy Dolforin, plaster transdermalny. Schematu konwersji nie należy stosować do przeliczania dawki produktu leczniczego Dolforin, plaster transdermalny na inne rodzaje leków opioidowych, gdyż może to doprowadzić do przedawkowania.

Działanie przeciwbólowe pierwszej dawki produktu leczniczego Dolforin, plaster transdermalny w ciągu pierwszych 24 godzin nie będzie optymalne. Z tego względu w ciągu pierwszych 12 godzin po przedstawieniu się na produkt leczniczy Dolforin, plaster transdermalny pacjent powinien otrzymać poprzednią, zwykłą dawkę leku przeciwbólowego. W ciągu następnych 12 godzin, te leki przeciwbólowe powinny być podawane w oparciu o zapotrzebowanie kliniczne.

Ze względu na to, że stężenia fentanylu osiągają maksymalną wartość po upływie 12 do 24 godzin, zalecane jest albo obserwowanie pacjenta pod kątem występowania działań niepożądanych, które obejmować mogą: hipowentylację, przez okres co najmniej 48 godzin po rozpoczęciu leczenia

produktem leczniczym Dolforin, plaster transdermalny albo stopniowe zwiększanie dawek (patrz także punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Dostosowywanie dawki i dawka podtrzymująca

Jeśli działanie przeciwbólowe produktu leczniczego Dolforin, plaster transdermalny jest niewystarczające, należy podać dodatkową dawkę morfiny lub innego krótko działającego opioidu. Zależnie od zapotrzebowania na dodatkowe leki przeciwbólowe oraz nasilenie bólu u dzieci, istnieje możliwość zadecydowania o zwiększeniu dawki. Dawkę należy dostosować plastrzem 12 µg/h.

4.3 Przeciwwskazania

Produkt leczniczy Dolforin, plaster transdermalny jest przeciwwskazany u pacjentów ze znaną nadwrażliwością na fentanyl lub na którąkolwiek substancję pomocniczą obecną w plastrze. Produkt leczniczy Dolforin, plaster transdermalny jest preparatem o przedłużonym uwalnianiu wskazanym w leczeniu przewlekłego, opornego na leczenie bólu i przeciwwskazany jest w leczeniu ostrego lub pooperacyjnego bólu, ponieważ brak jest możliwości ustalenia właściwego dawkowania w leczeniu krótkotrwałym i zachodzi możliwość wystąpienia znaczącej lub zagrażającej życiu depresji oddechowej.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

PRODUKT LECZNICZY DOLFORIN, PLASTER TRANSDERMALNY NIE POWINIEN BYĆ STOSOWANY W LECZENIU OSTREGO LUB POOPERACYJNEGO BÓLU, PONIEWAŻ BRAK JEST MOŻLIWOŚCI USTALENIA WŁAŚCIWEGO DAWKOWANIA W LECZENIU KRÓTKOTRWAŁYM I ZACHODZI MOŻLIWOŚĆ WYSTĄPIENIA ZNACZĄCEJ LUB ZAGRAŻAJĄCEJ ŻYCIU DEPRESJI ODDECHOWEJ.

PACJENCI, U KTÓRYCH WYSTĄPIŁY POWAŻNE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE POWINNI BYĆ OBSERWOWANI PRZEZ 24 GODZINY PO USUNIĘCIU PRODUKTU LECZNICZEGO DOLFORIN, PLASTER TRANSDERMALNY, PONIEWAŻ STĘŻENIA FENTANYLU W SUROWICY OBNIŻAJĄ SIĘ STOPNIOWO I ZMNIEJSZAJĄ SIĘ O OKOŁO 50 % 17 (ZAKRES 13-22) GODZIN PÓŹNIEJ (patrz punkt 5.2 Właściwości farmakokinetyczne).

Nie ma możliwości zapewnienia wymiennego stosowania przez pacjentów plastrów transdermalnych zawierających fentanyl różnych marek. Dlatego należy podkreślić, że pacjenci nie powinni zamieniać plastra transdermalnego zawierającego fentanyl jednej marki na inny, bez uprzedniej specjalistycznej konsultacji dotyczącej zamiany z lekarzem.

Produkt leczniczy Dolforin, plaster transdermalny należy przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci przez cały czas, zarówno przed zastosowaniem, jak i po zastosowaniu.

Plastrów produktu leczniczego Dolforin, plaster transdermalny nie należy przecinać. Nie należy używać plastrów, które zostały podzielone, przecięte lub w jakikolwiek sposób uszkodzone.

Stosowanie produktu leczniczego Dolforin, plaster transdermalny jako leczenia początkowego opioidami u pacjentów nie stosujących wcześniej leków opioidowych, bardzo rzadko wiązało się ze znaczną depresją oddechową i/lub zgonem. Ryzyko ciężkiej lub zagrażającej życiu hipowentylacji istnieje nawet w przypadku stosowania najniższej dawki produktu leczniczego Dolforin, plaster transdermalny jako leczenia początkowego u pacjentów wcześniej nie stosujących opioidów. Zaleca się, aby produkt leczniczy Dolforin, plaster transdermalny stosować u pacjentów z potwierdzoną tolerancją na opioidy (patrz punkt 4.2 Dawkowanie i sposób podawania).

W przypadku stosowania produktu leczniczego Dolforin, plaster transdermalny w leczeniu przewlekłego, opornego na leczenie bólu, który wymaga terapii długoterminowej, stanowczo zaleca się, aby lekarz zdefiniował oczekiwane rezultaty leczenia w odniesieniu do nasilenia bólu i poprawy jakości życia, zgodnie z lokalnymi wytycznymi leczenia bólu. W przypadku, gdy założone cele nie zostały osiągnięte, lekarz w porozumieniu z pacjentem powinien zadecydować o przerwaniu leczenia.

Depresja oddechowa

Podobnie jak w przypadku wszystkich silnych opioidów, w trakcie stosowania produktu leczniczego Dolforin, plaster transdermalny, u niektórych pacjentów może wystąpić znacząca depresja oddechowa. Należy obserwować, czy u pacjentów nie występują takie działania niepożądane. Depresja oddechowa może utrzymywać się po usunięciu produktu leczniczego Dolforin, plaster transdermalny. Częstość występowania depresji oddechowej rośnie wraz z dawką produktu leczniczego Dolforin, plaster transdermalny (patrz punkt 4.9 Przedawkowanie). Leki działające na ośrodkowy układ nerwowy mogą nasilać depresję oddechową (patrz punkt 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji).

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Interakcje z inhibitorami CYP3A4

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Dolforin, plaster transdermalny z silnymi inhibitorami cytochromu P450 3A4 (np. rytonawir, ketokonazol, itrakonazol, troleandomycyna, klarytromycyna, erytromycyna, nelfinawir, nefazodon, werapamil, diltiazem i amiodaron) może spowodować wzrost stężenia fentanylu w osoczu, co może nasilić lub wydłużyć zarówno działanie terapeutyczne, jak i działania niepożądane, a także może spowodować poważną depresję oddechową. W takiej sytuacji właściwe jest zapewnienie specjalistycznej opieki oraz uważnej obserwacji stanu pacjenta. Dlatego, nie zaleca się jednoczesnego stosowania transdermalnego preparatu fentanylu z inhibitorami CYP3A4, chyba że pacjent jest dokładnie monitorowany. Pacjentów, a szczególnie tych, u których stosowany jest produkt leczniczy Dolforin, plaster transdermalny jednocześnie z inhibitorami CYP3A4, należy monitorować w kierunku wystąpienia objawów depresji oddechowej, a w razie konieczności należy dostosować dawkowanie.

Jednoczesne stosowanie agonistów/antagonistów opioidów

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Dolforin, plaster transdermalny z buprenorfiną, nalbufiną lub pentazocyną nie jest zalecane (patrz również punkt 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji).

Przewlekłe choroby płuc

Fentanyl, podobnie jak inne opioidy, może nasilać działania niepożądane u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc lub innymi chorobami płuc. U pacjentów takich opioidy mogą zmniejszać napęd oddechowy oraz powodować wzrost oporów w drogach oddechowych.

Uzależnienie od leku i ewentualne nadużywanie

Tolerancja oraz fizyczne i psychologiczne uzależnienie może wystąpić w wyniku wielokrotnego stosowania opioidów, takich jak fentanyl. Rzadko dochodzi do uzależnienia jatrogennego w wyniku stosowania opioidów. W przypadku pacjentów, którzy kiedykolwiek w przeszłości byli uzależnieni od środków farmakologicznych lub nadużywali alkoholu, istnieje większe ryzyko uzależnienia i nadużywania stosowanych opioidów. Pacjenci, u których występuje podwyższone ryzyko nadużywania leków opioidowych, mogą być nadal właściwie leczeni z zastosowaniem postaci leków opioidowych o zmodyfikowanym uwalnianiu, jednak konieczne będzie monitorowanie, czy nie występują u nich objawy niewłaściwego użycia, nadużywania lub uzależnienia od leku. Fentanyl może być nadużywany w sposób podobny do innych agonistów opioidowych. Nadużywanie lub celowe, niezgodne z zaleceniami użycie produktu leczniczego Dolforin, plaster transdermalny może prowadzić do przedawkowania i/lub zgonu.

Wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego

Produkt leczniczy Dolforin, plaster transdermalny należy ostrożnie stosować u pacjentów szczególnie wrażliwych na wewnątrzczaszkowe efekty retencji dwutlenku węgla, jak np. chorzy z potwierdzonym zwiększonym ciśnieniem śródczaszkowym, z zaburzeniami świadomości lub w śpiączce. Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Dolforin, plaster transdermalny u pacjentów z nowotworami mózgu.

Choroby serca

Fentanyl może wywoływać bradykardię. Dlatego też produkt leczniczy Dolforin, plaster transdermalny należy ostrożnie stosować u pacjentów z bradyarytmią. Opioidy mogą wywoływać niedociśnienie, szczególnie u pacjentów z ostrą hipowolemią. Przed rozpoczęciem leczenia fentanylem w postaci plastra transdermalnego należy skorygować współistniejące objawowe niedociśnienie i/lub hipowolemię.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Ponieważ fentanyl jest metabolizowany do nieaktywnych metabolitów w wątrobie, zaburzenia czynności wątroby mogą opóźniać jego eliminację. Pacjenci z upośledzoną czynnością wątroby stosujący produkt leczniczy Dolforin, plaster transdermalny powinni być poddani uważnej obserwacji na wypadek wystąpienia objawów toksycznych fentanylu. W razie konieczności należy zmniejszyć zastosowaną dawkę produktu leczniczego Dolforin, plaster transdermalny (patrz punkt 5.2 Właściwości farmakokinetyczne).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Mniej niż 10 % fentanylu jest wydalone w postaci niezmienionej przez nerki i, w przeciwieństwie do morfiny, nie są znane czynne metabolity leku, wydane przez nerki. Należy poddać uważnej obserwacji pacjentów z upośledzoną czynnością nerek, otrzymujących produkt leczniczy Dolforin, plaster transdermalny pod kątem toksyczności fentanylu. W razie potrzeby należy zmniejszyć zastosowaną dawkę (patrz punkt 5.2 Właściwości farmakokinetyczne).

Pacjenci z gorączką/ narażeni na zewnętrzne źródła ciepła

Zastosowany model farmakokinetyczny wskazuje, że w przypadku wzrostu temperatury skóry do 40°C stężenie fentanylu w osoczu może wzrastać o około 1/3. Dlatego, należy monitorować, czy u pacjentów z gorączką nie występują objawy niepożądane dotyczące opioidów, a w razie potrzeby należy dostosować dawkę produktu leczniczego Dolforin, plaster transdermalny.

Istnieje ryzyko wzrostu ilości fentanylu uwalnianego z plastra w zależności od temperatury, co może prowadzić do przedawkowania i zgonu. Badania farmakologii klinicznej przeprowadzone na zdrowych, dorosłych ochotnikach wskazują, że aplikacja ogrzanego produktu leczniczego Dolforin, plaster transdermalny zwiększyła wartości AUC fentanylu średnio o 120% oraz wartości C_{max} średnio o 61%.

Wszyscy pacjenci powinni być także ostrzeżeni przed ekspozycją miejsca nałożenia produktu leczniczego Dolforin, plaster transdermalny na bezpośrednie działanie zewnętrznych źródeł ciepła, takich jak: poduszki elektryczne, butelki z gorącą wodą, koce elektryczne, podgrzewane łóżka wodne, lampy ogrzewające lub opalające, intensywne kąpiele słoneczne, przedłużające się gorące kąpiele, sauny lub gorące kąpiele spa, podczas noszenia plastra, ponieważ istnieje możliwość zależnego od temperatury zwiększenia uwalniania fentanylu z plastra.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Dane pochodzące z badań dotyczących dożylnych postaci fentanylu wskazują, że u pacjentów w podeszłym wieku może występować zmniejszony klirens nerkowy i wydłużony okres półtrwania produktu leczniczego. Ponadto, pacjenci ci mogą być bardziej wrażliwi na działanie leku niż pacjenci młodszy. Jeśli pacjenci w podeszłym wieku stosują plaster transdermalny zawierający fentanyl, powinni być poddani uważnej obserwacji pod kątem objawów toksyczności fentanylu. W razie konieczności należy zmniejszyć dawkę (patrz punkt 5.2 Właściwości farmakokinetyczne).

Stosowanie u dzieci

Produkt leczniczy Dolforin, plaster transdermalny nie powinien być podawany dzieciom, u których nie stosowano dotychczas leków opioidowych (patrz punkt 4.2 Dawkowanie i sposób podawania). Potencjalne ryzyko wystąpienia ciężkiej lub zagrażającej życiu hipowentylacji występuje niezależnie od dawki stosowanego plastra transdermalnego zawierającego fentanyl (patrz Tabela 2 w punkcie 4.2 Dawkowanie i sposób podawania).

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania plastrów zawierających fentanyl u dzieci poniżej 2 roku życia, dlatego też u tych dzieci plastry nie powinny być stosowane. Produkt leczniczy Dolforin,

plaster transdermalny należy stosować jedynie u dzieci w wieku 2 lat lub starszych, które były uprzednio leczone opioidami (patrz punkt 4.2 Dawkowanie i sposób podawania).

Aby uniknąć przypadkowego połknięcia przez dziecko, należy zachować ostrożność wybierając miejsce aplikacji produktu leczniczego Dolforin, plaster transdermalny (patrz punkt 4.2 Dawkowanie i sposób podawania) oraz należy kontrolować czy plaster dokładnie przylega do skóry.

Usuwanie plastrów

Zużyte plastry mogą wciąż zawierać znaczne ilości substancji czynnej. Po odklejeniu, zużyty plaster należy szczelnie złożyć na pół, warstwą przylegającą do środka, tak aby nie wystawała na zewnątrz, a następnie należy go wyrzucić w bezpieczny sposób w miejscu niedostępnym dla dzieci, zgodnie z instrukcją na opakowaniu.

Laktacja

Fentanyl przenika do mleka matki, dlatego podczas leczenia produktem leczniczym Dolforin, plaster transdermalny, należy przerwać karmienie piersią (patrz też punkt 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację).

Stosowanie u pacjentów z miastenią

Mogą wystąpić niepadaczkowe drgawki (mio)kloniczne. Należy ostrożnie stosować fentanyl u pacjentów z miastenią.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie z innymi lekami działającymi hamująco na ośrodkowy układ nerwowy, w tym opioidami, anksjolitykami, lekami nasennymi, uspokajającymi, znieczulającymi ogólnie, pochodnymi fenotiazyny, lekami przeciwpsychotycznymi, lekami zwiotczającymi mięśnie, uspakajającymi lekami przeciwhistaminowymi i napojami alkoholowymi może prowadzić do addytywnego działania hamującego: hipowentylacji, niedociśnienia, głębokiego uspokojenia, śpiączki lub śmierci. Dlatego jednoczesne stosowanie któregośkolwiek z wyżej wymienionych leków wymaga szczególnej ostrożności i obserwowania pacjenta.

Fentanyl jest lekiem o wysokim klirensie, który jest szybko i intensywnie metabolizowany głównie przez CYP3A4. Jednoczesne stosowanie transdermalnego preparatu fentanylu z inhibitorami cytochromu P450 3A4 (CYP3A4) (np. rytonawir, ketokonazol, itraconazol, flukonazol, worykonazol, troleandomycyna, klarytromycyna, nelfinawir, nefazodon, werapamil, diltiazem i amiodaron) może powodować wzrost stężenia fentanylu w surowicy, co może nasilić lub wydłużyć zarówno działanie terapeutyczne, jak i działania niepożądane, a także może spowodować poważną depresję oddechową. W takiej sytuacji właściwe jest zapewnienie specjalistycznej opieki oraz uważnej obserwacji stanu pacjenta. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania transdermalnego preparatu fentanylu z inhibitorami CYP3A4, chyba że pacjent jest dokładnie monitorowany (patrz punkt 4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Inhibitory monoaminooksydazy (MAO)

Produkt leczniczy Dolforin, plaster transdermalny nie jest zalecany do stosowania u pacjentów, którzy wymagają jednocześnie podawania inhibitorów MAO. Zgłaszano ciężkie i nieprzewidywalne interakcje z inhibitorami MAO, w tym nasilenie objawów stosowania opiatów lub nasilenie działań serotonergiczných. Dlatego też, produkt leczniczy Dolforin, plaster transdermalny nie powinien być stosowany przed upływem 14 dni od zakończenia leczenia inhibitorami MAO.

Jednoczesne stosowanie agonistów mieszanych/antagonistów

Nie zaleca się jednoczesnego podawania buprenorfiny, nalbufiny lub pentazocyny. Mają one duże powinowactwo do receptorów opioidowych przy stosunkowo małej aktywności wewnętrznej, dlatego mają częściowo antagonistyczny wpływ na działanie przeciwbólowe fentanylu i mogą wywoływać objawy odstawienia u pacjentów uzależnionych od opioidów (patrz też punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie ma adekwatnych danych dotyczących stosowania plastrów transdermalnych zawierających fentanyl u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na rozmnażanie (patrz punkt 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie). Potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest znane, chociaż wykazano, że fentanyl w innych postaciach podawany dożylnie jako środek znieczulający przenika przez łożysko we wczesnej fazie ciąży u ludzi. Obserwowano objawy odstawienia u noworodków, których matki stosowały przewlekłe produkt leczniczy Dolforin, plaster transdermalny w okresie ciąży. Produkt leczniczy Dolforin, plaster transdermalny można stosować w okresie ciąży jedynie w przypadku wyraźnej konieczności.

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Dolforin, plaster transdermalny w trakcie porodu, ponieważ nie powinien być on stosowany w leczeniu bólu ostrego lub pooperacyjnego (patrz punkt 4.3 Przeciwwskazania oraz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania). Ponieważ fentanyl przenika przez łożysko, stosowanie produktu leczniczego Dolforin, plaster transdermalny w czasie porodu mogłoby spowodować depresję oddechową u noworodków.

Fentanyl przenika do mleka matki i może wywołać sedację i depresję oddechową u karmionego piersią dziecka. Dlatego należy przerwać karmienie piersią podczas leczenia produktem leczniczym Dolforin, plaster transdermalny i co najmniej przez 72 godziny po usunięciu plastra.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Dolforin, plaster transdermalny może mieć wpływ na psychiczne i/lub fizyczne umiejętności niezbędne do wykonywania potencjalnie niebezpiecznych czynności takich jak prowadzenie samochodu lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Bezpieczeństwo stosowania plastra transdermalnego zawierającego fentanyl oceniano u 1854 dorosłych i dzieci uczestniczących w 11 badaniach klinicznych (badanie z podwójną ślepą próbą [placebo lub aktywna kontrola] plastra transdermalnego zawierającego fentanyl i(lub) otwarte badanie plastra transdermalnego zawierającego fentanyl [brak kontroli lub aktywna kontrola]) dotyczących leczenia chronicznego bólu, w tym pochodzenia nowotworowego i nienowotworowego. Uczestnicy stosowali przynajmniej jedną dawkę plastra transdermalnego zawierającego fentanyl, a ich obserwacja dostarczyła danych dotyczących bezpieczeństwa. Dane dotyczące bezpieczeństwa zebrane w trakcie tych badań klinicznych, wskazują, że do najczęściej zgłaszanych (częstość występowania >10%) działań niepożądanych leku należały (częstość wyrażona w %): nudności (35,7%), wymioty (23,2%), zaparcia (23,1%), senność (15,0%), zawroty głowy (13,1%), ból głowy (11,8%) oraz bezsenność (10,2%). Poniżej, w Tabeli A przedstawiono działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania plastrów zawierających fentanyl w trakcie wspomnianych badań klinicznych (w tym działania niepożądane wymienione powyżej) oraz zgłaszane po dopuszczeniu leku do obrotu. Zastosowano następujące kryteria podziału częstości występowania działań niepożądanych: bardzo częste ($\geq 1/10$); częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt częste ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadkie ($\geq 1/10,000$ do $< 1/1000$) i bardzo rzadkie ($< 1/10,000$).

Tabela A: Działania niepożądane u dorosłych i dzieci					
Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane				
	Częstość występowania				
	Bardzo Często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt Często ($\geq 1/1,000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10,000$ do $< 1/1,000$)	Nieznana

Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość			Szok anafilaktyczny, reakcja anafilaktyczna, reakcja rzekomoanafilaktyczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Jadłowstręt			
Zaburzenia psychiczne	Bezsennaś , senność	Depresja, niepokój, stan splątania, omamy	Pobudzenie, dezorientacja, nastrój euforyczny		
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy, ból głowy	Drżenia, parestezja	Niedoczulica, napady padaczkowe (w tym drgawki kloniczne i drgawki typu grand mal), amnezja		
Zaburzenia oka				Zwężenie źrenicy	
Zaburzenia ucha i błędnika		Zawroty głowy			
Zaburzenia serca		Kołatanie serca, tachykardia	Bradykardia, sinica		
Zaburzenia naczyniowe		Nadciśnienie	Niedociśnienie		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Duszność	Depresja oddechowa, zespół zaburzeń oddechowych	Bezdech, hipowentylacja	Spowolnienie oddechu
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, wymioty, zaparcia	Biegunka, suchość w ustach, ból brzucha, ból w nadbrzuszu, niestrawność,	Niedrożność jelit	Częściowa niedrożność jelit	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Nadmierne pocenie się, świąd, wysypka, rumień	Wyprysk, alergiczne zapalenie skóry, choroby skóry,		

			zapalenie skóry, kontaktowe zapalenie skóry		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Skurcze mięśni	Drganie mięśni		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych:		Zatrzymanie moczu			
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Zaburzenia erekcji, zaburzenia seksualne		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zmęczenie, obrzęki obwodowe, osłabienie, złe samopoczucie, uczucie zimna	Reakcja w miejscu podania, objawy grypopodobne, uczucie zmiany temperatury ciała, nadwrażliwość w miejscu aplikacji, zespół odstawienia	Zapalenie skóry w miejscu aplikacji, wyprysk w miejscu aplikacji	

Dzieci uczestniczące w badaniach

Profil działań niepożądanych u dzieci i młodzieży leczonych plastrami transdermalnymi zawierającymi fentanyl był podobny do profilu obserwowanego u dorosłych. Nie zidentyfikowano żadnego ryzyka u dzieci i młodzieży ponad to, którego należy oczekiwać stosując opioidy w łagodzeniu bólu związanego z ciężkimi schorzeniami. Nie wykazano również, aby istniało szczególne, związane z wiekiem, ryzyko stosowania systemu transdermalnego zawierającego fentanyl u dzieci w wieku 2 lat i starszych, zakładając stosowanie zgodnie ze wskazaniami. Bardzo często zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w badaniach klinicznych z udziałem dzieci były: gorączka, wymioty oraz nudności.

Bezpieczeństwo stosowania plastra transdermalnego zawierającego fentanyl oceniano u 289 dzieci (<18 lat), będących uczestnikami 3 badań klinicznych dotyczących łagodzenia bólu chronicznego, w tym pochodzenia nowotworowego i nienowotworowego. Uczestnicy stosowali przynajmniej jedną dawkę plastra transdermalnego zawierającego fentanyl, a ich obserwacja dostarczyła danych dotyczących bezpieczeństwa. Pomimo, że kryteria włączające ograniczyły możliwość uczestnictwa w badaniach pediatrycznych do dzieci w wieku minimum 2 lat i starszych, 2 uczestników tych badań otrzymało pierwszą dawkę plastra transdermalnego zawierającego fentanyl w wieku 23 miesięcy.

Na podstawie zabranych danych dotyczących bezpieczeństwa, pochodzących z tych 3 badań klinicznych z udziałem dzieci, do najczęściej zgłaszanych (częstość występowania >10%) działań niepożądanych należały (częstość wyrażona w %): wymioty (33,9%), nudności (23,5%), ból głowy

(16,3%), zaparcia (13,5%), biegunka (12,8%) oraz świąd (12,8%). Poniżej, w Tabeli B przedstawiono wszystkie działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania plastrów zawierających fentanyl w populacji pediatrycznej w trakcie wspomnianych badań klinicznych.

Tabela B: Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych u dzieci			
Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane		
	Częstość występowania		
	Bardzo Często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $<1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1,000$ do $<1/100$)
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Jadłowstręt	
Zaburzenia psychiczne		Bezsennaś, senność, niepokój, depresja, omamy	Stan splątania
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Zawroty głowy, drżenie, niedoczulica	Parestezja
Zaburzenia oka			Zwężenie źrenicy
Zaburzenia ucha i błędnika			Zawroty głowy
Zaburzenia serca			Sinica
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Depresja oddechowa	
Zaburzenia żołądka i jelit	Wymioty, nudności, zaparcie, biegunka	Ból brzucha, ból w nadbrzuszu, suchość w ustach	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd	Wysypka, nadmierna potliwość, rumień	Kontaktowe zapalenie skóry, choroby skóry, alergiczne zapalenie skóry, wyprysk
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Skurcze mięśni	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych:		Zatrzymanie moczu	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Obrzeki obwodowe,	Zespół odstawienia leku, objawy

		zmęczenie, reakcja w miejscu aplikacji, osłabienie	grypopodobne
--	--	---	--------------

Działania niepożądane u dzieci przedstawione w tabeli B zostały zaklasyfikowane do kategorii częstości przy wykorzystaniu takiej samej konwencji, co w Tabeli A.

Tabela B: Działania niepożądane u dzieci uczestniczących w badaniach klinicznych
 Podobnie jak w przypadku innych opioidowych leków przeciwbólowych, wielokrotne stosowanie plastrów transdermalnych zawierających fentanyl może spowodować rozwinięcie się tolerancji, uzależnienia fizycznego i psychologicznego (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

U niektórych pacjentów, po zmianie z wcześniej stosowanego opioidowego leku przeciwbólowego na plaster transdermalny zawierający fentanyl, lub w przypadku nagłego przerwania leczenia mogą wystąpić objawy odstawienia opioidów (takie jak nudności, wymioty, biegunka, niepokój oraz dreszcze) (patrz punkt 4.2. Dawkowanie i sposób podawania).

Zgłaszano przypadki występowania objawów odstawienia u noworodków, których matki długoterminowo stosowały plastry zawierające fentanyl w okresie ciąży (patrz punkt 4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację).

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Objawy przedawkowania fentanylu są wynikiem nasilenia jego działania farmakologicznego, najpoważniejszym objawem jest depresja oddechowa.

Leczenie

W przypadku leczenia depresji oddechowej należy zastosować natychmiastowe działania, obejmujące usunięcie produktu leczniczego Dolforin, plaster transdermalny i fizyczną lub werbalną stymulację pacjenta. Następnie można podać lek o swoistym działaniu antagonistycznym wobec opioidów, taki jak nalokson. Depresja oddechowa w wyniku przedawkowania może trwać dłużej niż okres działania antagonisty opioidowego. Odstęp pomiędzy dawkami antagonistów opioidowych podawanych dożylnie należy dobierać z ostrożnością, ze względu na możliwość ponownej narkotyzacji po usunięciu plastra. Może być konieczne podanie wielokrotnych dawek lub ciągłego wlewu naloksonu. Ustąpienie działania narkotycznego może powodować wystąpienie ostrego bólu i uwolnienie katecholamin.

Jeżeli wymaga tego sytuacja kliniczna należy zapewnić i utrzymać drożność dróg oddechowych z zastosowaniem rurki ustno-gardłowej lub intubacyjnej, podawać tlen i w miarę potrzeby wspomagać lub kontrolować wentylację. Należy utrzymać odpowiednią temperaturę ciała i zapewnić odpowiednią ilość dostarczanych płynów.

Ciężkie lub utrzymujące się niedociśnienie może świadczyć o hipowolemii, którą można leczyć przez zastosowanie odpowiedniego parenteralnego podania płynów.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: opioidy; pochodne fenylopiperydyny
 kod ATC: N02AB03

Fentanyl jest opioidowym lekiem przeciwbólowym o wysokim powinowactwie do receptorów opioidowych μ .

Dzieci

Bezpieczeństwo plastra transdermalnego zawierającego fentanyl oceniono w trzech otwartych badaniach klinicznych z udziałem 289 dzieci z bólem przewlekłym, w wieku od 2. do 18. roku życia, z czego 66 dzieci było w wieku od 2. do 6. roku życia. W badaniach tych dobową dawkę doustnej morfiny od 30 mg do 44 mg została zastąpiona przez jeden plaster transdermalny zawierający 12 $\mu\text{g/h}$ fentanylu. Dawkę początkową 25 $\mu\text{g/h}$ i większą zastosowano u 181 pacjentów, którzy uprzednio otrzymywali dobową dawkę opioidów w ilości, co najmniej 45 mg morfiny podawanej doustnie.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dorośli

Plaster transdermalny zawierający fentanyl zapewnia ciągle ustrojowe uwalnianie fentanylu przez okres aplikacji wynoszący 72 godziny. Fentanyl uwalniany jest z relatywnie stałą szybkością. Gradient stężeń, jaki generowany jest pomiędzy warstwą uwalniającą plastra a niższym stężeniem w skórze, powoduje uwalnianie leku. Po pierwszym podaniu produktu leczniczego Dolforin, plaster transdermalny stężenie fentanylu stopniowo wzrasta, stabilizując się między 12 i 24 godziną, i utrzymuje się na względnie stałym poziomie przez pozostałą część 72-godzinnej aplikacji. Osiągnięte stężenia fentanylu w surowicy krwi są proporcjonalne do rozmiaru zastosowanego plastra. Podczas drugiej 72-godzinnej aplikacji zostaje osiągnięty stan równowagi stężenia leku w surowicy krwi, który utrzymuje się przy kolejnych zastosowaniach tego samego rozmiaru plastra. Modelowanie farmakokinetyczne wskazuje, że stężenie fentanylu w osoczu może wzrosnąć o 14% (zakres od 0 do 26%), jeżeli nowy plaster nakładany jest po 24, a nie po zalecanych 72 godzinach.

Dystrybucja

Fentanyl wiąże się z białkami osocza w około 84 %.

Metabolizm

Fentanyl to lek o wysokim klirensie, który jest szybko i intensywnie metabolizowany głównie przez CYP3A4 w wątrobie. Główny metabolit, norfentanyl jest nieaktywny. Nie wykazano, aby w skórze zachodził metabolizm fentanylu podawanego przezskórnie. Ustalono to na podstawie oznaczeń w hodowli ludzkich keratynocytów oraz w badaniach klinicznych, w których 92% dawki uwalnianej z systemu transdermalnego występowało w krążeniu ogólnoustrojowym w postaci niezmienionego fentanylu.

Wydalenie

Po usunięciu plastra transdermalnego zawierającego fentanyl, stężenie fentanylu w surowicy maleje stopniowo, spadając do około 50 % po około 17 godzinach (zakres 13-22 godzin) po podaniu trwającym 24 godziny. Po podaniu trwającym 72 godziny, średnia długość okresu półtrwania wahała się od 20 do 27 godzin. Ciągłe wchłanianie fentanylu przez skórę powodowało wolniejszą eliminację fentanylu z osocza w porównaniu do podania dożylnego, w którym pozorny okres półtrwania wynosi około 7 godzin (zakres od 3 do 12 godzin). Fentanyl metabolizowany jest głównie w wątrobie. W ciągu 72 godzin po podaniu dożylnym około 75% dawki fentanylu wydalone jest z moczem, głównie w postaci metabolitów oraz w postaci niezmienionej stanowiącej mniej niż 10%. Około 9% dawki wydalone jest z kałem, głównie w postaci metabolitów. Szacuje się, że średnia wartość frakcji fentanylu nie związanej z białkami osocza stanowi od 13 do 21%.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w wieku podeszłym

Dane z badań nad fentanylem podawanym dożylnie wskazują na obniżony klirens i wydłużony okres półtrwania u pacjentów w podeszłym wieku, którzy mogą być bardziej wrażliwi na lek w porównaniu

do młodszych pacjentów. W badaniu przeprowadzonym z plastrami transdermalnymi zawierającymi fentanyl u zdrowych ochotników w podeszłym wieku farmakokinetyka fentanylu nie różniła się znacząco w porównaniu do tej u zdrowych uczestników badania w młodym wieku, chociaż maksymalne stężenie w osoczu było zwykle nieco niższe, a średni okres półtrwania był wydłużony do około 34 godzin. Pacjenci w wieku podeszłym powinni być poddani uważnej obserwacji pod kątem objawów toksyczności fentanylu. W razie konieczności należy zmniejszyć dawkę (patrz punkt 4.2 Dawkowanie i sposób podania).

Dzieci

Dostosowanie do masy ciała. Klirens (l/h/kg) u dzieci wydaje się być o 82% większy w grupie wiekowej od 2. do 5. roku życia i o 25% większy w grupie wiekowej od 6. do 10. roku życia w porównaniu z grupą dzieci w wieku od 11. do 16. roku życia, które z reguły mają takie same wartości klirensu jak dorośli. Obserwacje te wzięto pod uwagę podczas opracowywania zaleceń dotyczących dawkowania u dzieci.

Zaburzenia czynności wątroby

W badaniu, w którym uczestniczyli pacjenci z marskością wątroby, oceniano farmakokinetykę pojedynczej aplikacji plastra zawierającego fentanyl w dawce 50 µg/h. Pomimo, że wartości t_{max} oraz $t_{1/2}$ nie uległy zmianie, średnie stężenie C_{max} oraz wartość AUC zwiększyły się u tych pacjentów odpowiednio o około 35% i 73%. Pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy uważnie obserwować w kierunku objawów toksyczności fentanylu, a w razie konieczności należy zmniejszyć dawkę plastra transdermalnego zawierającego fentanyl (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Zaburzenia czynności nerek

Dane pochodzące z badania z fentanylem podawanym dożylnie pacjentom po przeszczepie nerki wskazują, że klirens fentanylu może być obniżony w tej grupie pacjentów. Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek, którym podaje się plaster transdermalny zawierający fentanyl, powinni być uważnie obserwowani w kierunku objawów toksyczności fentanylu, a w razie konieczności należy zmniejszyć dawkowanie (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

In vitro fentanyl, podobnie jak inne opioidowe leki przeciwbólowe, wykazywał działanie mutagenne w testach na ssaczach hodowlach komórkowych, jedynie przy stężeniach cytotoksycznych z jednoczesną aktywacją metaboliczną. Nie stwierdzono działania mutagennego fentanylu w testach *in vivo* na gryzoniach i w testach mikrobiologicznych.

W dwuletnim badaniu karcynogenności przeprowadzonym na szczurach, stosowanie fentanylu w dawkach podawanych podskórnie, wynoszących 33 µg/kg mc./dobę u samców i 100 µg/kg mc./dobę u samic, nie wiązało się ze wzrostem częstości występowania guzów. Ze względu na maksymalną wysokość stężenia osoczkowego fentanylu tolerowaną przez szczury, ogólnoustrojowa ekspozycja ($AUC_{0-24\text{ h}}$) jaką uzyskano w tym badaniu stanowiła <40% ekspozycji jaką prawdopodobnie można osiągnąć w praktyce klinicznej, stosując plastry transdermalne zawierające fentanyl w najwyższej dawce 100 µg/h.

Oceniano wpływ fentanylu na rozwój płodu u szczurów i królików. Niektóre testy na samicach szczurów wykazały obniżoną płodność, jak również zwiększoną śmiertelność płodów oraz przejściowe opóźnienia w rozwoju zarodka. Efekty te były związane z wystąpieniem objawów toksyczności u matki, a nie z bezpośrednim wpływem leku na rozwój zarodka. Zmiany te obserwowano przy stężeniach fentanylu w stanie równowagi równoważnym do (C_{ss} , szczur / C_{ss} , człowiek = 1,1) oraz ekspozycji dziennej nieznacznie wyższej (AUC_{0-24} , szczur / AUC_{0-24} , człowiek = 1,5) w porównaniu z ekspozycją w praktyce klinicznej po zastosowaniu plastra 100 µg/h. Nie zaobserwowano żadnego działania u królików, u których osiągnięto maksymalne stężenie w osoczu 6,6 razy wyższe niż stężenie fentanylu w stanie równowagi w osoczu ludzkim. Dobowy współczynnik ekspozycji (AUC_{0-24} , królik / AUC_{0-24} , człowiek = 1,1) był równoważny ze współczynnikiem, jaki odnotowano w praktyce klinicznej po zastosowaniu plastra 100 µg/h.

Brak dowodów na działanie teratogenne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Warstwa przylegająca: Poli(2-etyloheksylu akrylan, winylu octan) (50:50)
poli[(2-etyloheksylu)akrylan-ko-akrylan metylu-ko-kwas akrylowy-ko(2,3-epoksypropylu)metakrylan] (61.5:33:5. 5:0.02), dodekan-1-ol

Warstwa zabezpieczająca powierzchnię systemu: warstwa poliestrowa, silikonowana

Zewnętrzna warstwa zabezpieczająca: folia z poliestru/ etylenowinyłu octanu

tusz drukarski

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Każdy plaster pakowany jest w zgrzewaną termicznie saszetkę z poliestru/folii aluminiowej/polipropylenu.

Rozmiary opakowań:

Opakowanie zawierające 5 plastrów

Opakowanie zawierające 10 plastrów

Opakowanie zawierające 20 plastrów

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą być dostępne w sprzedaży.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Należy zastosować się do uwag w punkcie 4.2, w celu uzyskania instrukcji dotyczących zastosowania plastra. Brak dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa i farmakokinetyki dla innych dróg podania.

Po wykorzystaniu zużyty plaster powinien zostać złożony na pół warstwą przylegającą do siebie tak, aby błona uwalniająca lek nie była odsłonięta, umieszczony w oryginalnej saszetce i usunięty bezpiecznie w miejscu niedostępnym dla dzieci.

Ręce należy umyć wodą dopiero po zastosowaniu lub usunięciu plastra.

Wszelkie nie zużyte produkty lecznicze należy wyrzucić lub oddać do apteki.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY, POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21
1103 Budapest
Węgry

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

25 µg/h - 15007
50 µg/h - 15008
75 µg/h - 15009
100 µg/h - 15010

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU /
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

2008-12-15

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

2011-07-07