CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fentanyl Novosis, 100 mikrogramów/godzinę, system transdermalny

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Fentanyl Novosis, 100 mikrogramów/godzinę: 1 system transdermalny o powierzchni 34 cm^2 zawiera 20,4 mg fentanylu i uwalnia 100 mikrogramów fentanylu na godzinę.

Substancja pomocnicza: olej sojowy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

System transdermalny.

Nieprzezroczysty, bezbarwny prostokątny system transdermalny z zaokrąglonymi brzegami, z nadrukiem na folii „fentanyl 100 µg/godzinę" w pojedynczej termozgrzewalnej saszetce.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli
Fentanyl jest wskazany:
- w leczeniu przewlekłego, niewrażliwego na leczenie bólu nowotworowego
- w leczeniu przewlekłego, niewrażliwego na leczenie bólu

Dzieci
- długoterminowe leczenie ciężkiego, przewlekłego bólu u dzieci w wieku powyżej 2 lat, otrzymujących wcześniej analgetyki opioidowe.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Fentanyl Novosis w postaci systemu transdermalnego uwalnia fentanyl przez 72 godziny.

Przy ustalanie właściwej dawki w leczeniu bólu przewlekłego należy uwzględnić poprzednio stosowane leki przeciwbólowe. Wymaganą dawkę fentanylu ustala się w zależności od skuteczności i możliwości rozwoju tolerancji.

Dostosowanie dawki początkowej u pacjentów niestosujących wcześniej opioidów

U pacjentów, którzy wcześniej nie otrzymywali silnie działających opioidów, leczenie należy rozpoczynać od najmniejszego stężenia substancji czynnej.

Zamiana z innych silnie działających opioidów

Podczas zamiany opioidu podawanego doustnie lub pozajelitowo na fentanyl podawany przezskórnie, należy określić następująco:

1. Należy określić ilość analgetyków wymaganych przez ostatnie 24 godziny.

2. Otrzymaną wartość należy przeliczyć na odpowiadającą dawkę doustnej morfiny, według danych podanych w Tabeli 1.
3. Odpowiadającą dawkę fentanylu należy wyliczyć następująco:
    a) u pacjentów, którzy wymagają zmiany opioidu należy zastosować Tabelę nr 2 (współczynnik zamiany morfiny na fentanyl podawany przezskórnie odpowiadający 150:1)
    b) u pacjentów ustabilizowanych i dobrze tolerujących leczenie opioidami należy zastosować Tabelę nr 3 (współczynnik zamiany morfiny na fentanyl podawany przezskórnie odpowiadający 100:1)

Tabela 1: Przeliczanie potencjału analgetycznego
Wszystkie dawki podane w tabeli odpowiadają działaniu analgetycznemu 10 mg morfiny podanej pozajelitowo.

	Odpowiadająca dawka przeciwbólowa (mg)	
Substancja czynna	Podanie pozajelitowe (im)	Podanie doustne
Morfina	10	30-40
Hydromorfon	1,5	7,5
Oksykodon	10-15	20-30
Metadon	10	20
Leworfanol	2	4
Oksymorfina	1	10 (podanie doodbytnicze)
Diamorfina	5	60
Petydyna	75	-
Kodeina	-	200
Buprenorfina	0,4	0,8 (podanie podjęzykowe)
Ketobemidon	10	20-30

Tabela 2: Zalecana dawka początkowa fentanylu podawanego przezskórnie w oparciu o doustną dawkę dobową morfiny (u pacjentów wymagających zmiany produktu opioidowego)

Doustna dawka morfiny (mg/24 godziny)	Przezskórne uwalnianie fentanylu (µg/godzinę)
< 44	12,5
45 - 134	25
135 - 224	50
225 - 314	75
315 - 404	100
405 - 494	125
495 - 584	150
585 - 674	175
675 - 764	200
765 - 854	225
855 - 944	250
945 - 1034	275
1035 -1124	300

Tabela 3: Zalecana dawka początkowa fentanylu podawanego przezskórnie w oparciu o doustną dawkę dobową morfiny (u pacjentów stabilnych i dobrze tolerujących leczenie opioidami)

Doustna dawka morfiny (mg/24 godziny)	Przezskórne uwalnianie fentanylu (µg/godzinę)
< 60	12,5
60 - 89	25
90 - 149	50
150 - 209	75
210 - 269	100

270 - 329	125
330 - 389	150
390 - 449	175
450 - 509	200
510 - 569	225
570 - 629	250
630 - 689	275
690 - 749	300

Należy rozważyć zastosowanie dodatkowej lub innej metody analgezji, jeśli dawka fentanylu jest większa niż 300 mikrogramów/godzinę. Schemat dostosowania dawki fentanylu u dzieci znajduje się w tabeli 4.

Zarówno w przypadku początkowego dostosowania dawki, jak i zamiany z innego produktu przeciwbólowego, wstępna ocena maksymalnego działania przeciwbólowego nie powinna być przeprowadzana wcześniej niż przed upływem 24 godzin po podaniu, ze względu na stopniowe zwiększanie się stężenia fentanylu w surowicy.

W ciągu pierwszych 12 godzin po zamianie na fentanyl podawany przezskórnie, pacjent powinien nadal otrzymywać dotychczas stosowany produkt przeciwbólowy w takiej samej, jak wcześniej dawce, a przez kolejne 12 godzin w dawce zależnej od zapotrzebowania pacjenta.

Dostosowanie dawki u pacjentów z gorączką

Podczas epizodów gorączki może być konieczne dostosowanie dawki.

Zwiększanie dawki i leczenie długoterminowe

Po tym okresie, roztwór morfiny lub krótko działający analgetyk może być stosowany jedynie jako leczenie uzupełniające do fentanylu w postaci systemu transdermalnego, jeśli jest to konieczne (np. w przypadku występowania silnego bólu).

Ponieważ obliczenie dawek, zastosowanych w tabeli znajdującej się powyżej, jest celowo dokonane w oparciu o relatywnie małe stężenie fentanylu, we wstępnym okresie stosowania fentanylu w postaci systemu transdermalnego, może być konieczne zastosowanie uzupełniającego analgetyku. Możliwe jest dalsze zwiększanie dawki fentanylu (poprzez zastosowanie większej dawki lub dodatkowego systemu transdermalnego) jednak, w celu uniknięcia nieprzewidywalnej kumulacji substancji czynnej, nie wcześniej, niż po upływie 72 godzin od aplikacji systemu transdermalnego z fentanylem. Właściwa moc systemu transdermalnego jest ustalana w oparciu o zazwyczaj wymaganą dawkę analgetyku, podawanego jako leczenie uzupełniające do wcześniej zastosowanego systemu transdermalnego, zgodnie z tabelą powyżej.

Wymagana dawka fentanylu powinna być zależna od zapotrzebowania pacjenta i oceniana regularnie po każdym zastosowaniu.

Zamiana lub przerwanie leczenia

W przypadku długotrwałego leczenia po gwałtownym przerwaniu leczenia lub nagłym zmniejszeniu dawki należy spodziewać się objawów odstawiennych.

Jeśli konieczna jest zamiana z fentanylu na inne opioidy, przed usunięciem systemu transdermalnego. należy zastosować połowę dawki produktu, wymienionej w tabeli. Dawka będzie następnie dostosowywana odpowiednio do nasilenia bólu, odczuwanego przez pacjenta. Jeśli konieczne jest przerwanie podawania produktu, dawkę należy zmniejszać stopniowo w celu uniknięcia objawów odstawiennych.

Stosowanie u dzieci

Dzieci w wieku 16 lat i powyżej:
Należy stosować dawkę, jak u dorosłych pacjentów.

Dzieci w wieku od 2 do 16 lat:

Sposób podawania:

U młodszych dzieci preferowanym miejscem nakładania plastra jest górna część pleców, w celu zminimalizowania potencjalnej możliwości odklejenia plastra przez dziecko.

Dawkowanie

Fentanyl Novosis może być zastosowany jedynie **u dzieci tolerujących opioidy (w wieku od 2 do 16 lat)**, otrzymujących wcześniej doustnie odpowiednik morfiny w dawce co najmniej 30 mg na dobę. W celu zamiany z opioidu podawanego doustnie lub pozajelitowo na Fentanyl Novosis należy odnieść się do danych dotyczących przeliczania potencjału analgetycznego (Tabela1) oraz zalecanej dawki produktu Fentanyl Novosis w oparciu o doustną dawkę dobową morfiny (Tabela 4).

Tabela 4: Wyliczenie dawki fentanylu w oparciu o doustną dawkę dobową morfiny[1]

Morfina podawana doustnie Dawka (mg/24 godziny)	**Fentanyl system transdermalny** Uwalnianie (µg/godzinę)	**Fentanyl system transdermalny** Powierzchnia wchłaniania (cm^2)
Dzieci [2]		
30-44	12,5	4,25
45-134	25	8,5

[1] W badaniach klinicznych zastosowano powyższe zakresy doustnej dawki dobowej morfiny jako podstawę do zamiany na fentanyl podawany przezskórnie.

[2] W celu zamiany na dawki produktu Fentanyl Novosis większe niż 25 mikrogramów/godzinę zaleca się zastosowanie współczynnika zamiany morfiny doustnej na fentanyl podawany przezskórnie odpowiadający 150:1 (patrz Tabela 2).

Dostępne są tylko ograniczone dane z badań klinicznych dotyczące stosowania u dzieci doustnej morfiny w dawce większej niż 90 mg. W badaniach u dzieci, wymagana dawka fentanylu w postaci systemu transdermalnego była wyliczona w sposób zachowawczy: 30 mg do 44 mg doustnej morfiny na dobę odpowiada dawce opioidu zawartego w jednym systemie transdermalnym fentanylu o mocy 12,5 mikrogramów/godzinę. Należy zwrócić uwagę, że powyższe reguły zamiany u dzieci dotyczy tylko zmiany z doustnej postaci morfiny (lub jej odpowiednika) na Fentanyl Novosis, system transdermalny. Ze względu na ryzyko wystąpienia przedawkowania, nie należy stosować powyższych reguł do zamiany produktu Fentanyl Novosis na inne opioidy.

Działanie analgetyczne pierwszej dawki fentanylu w postaci systemu transdermalnego nie będzie optymalne przez pierwsze 24 godziny. W związku z tym, przez pierwsze 12 godzin zamiany leczenia na fentanyl pacjent powinien otrzymywać regularne dawki produktu przeciwbólowego. Przez dalsze 12 godzin, ten analgetyk należy podawać w zależności od potrzeby klinicznej.

Maksymalne stężenie fentanylu w surowicy krwi występuje po 12 do 24 godzin po rozpoczęciu leczenia, w związku z tym, przez co najmniej 48 godzin po rozpoczęciu leczenia fentanylem lub w

trakcie zwiększania dawki (patrz także punkt 4.4), zaleca się monitorowanie pacjentów po kątem wystąpienia działań niepożądanych, które mogą obejmować depresję oddechową.

Dostosowanie dawki i leczenie podtrzymujące

Jeśli po zastosowaniu dawki produktu Fentanyl Novosis analgezja jest niewystarczająca, należy zastosować leczenie uzupełniające morfiną lub innym krótko działającym lekiem z grupy opioidów. Może być konieczne zwiększenie dawki, w zależności od dodatkowego zapotrzebowanie na analgetyki i stopnia nasilenia bólu u dziecka. Dostosowanie dawki należy wykonywać przez zwiększanie jej o 12 mikrogramów/godzinę.

Uwaga

Ponieważ stężenie fentanylu w surowicy krwi zwiększa się powoli, początkowe dostosowanie dawki lub jej zwiększanie należy prowadzić pod uważną kontrolą przez cały ten czas. W przypadku braku takiej możliwości początkowe dostosowanie dawki powinno odbywać się w szpitalu, w celu monitorowania działań niepożądanych, które mogą obejmować depresję oddechową; jest to zalecane szczególnie u dzieci, przez co najmniej 48 godzin po rozpoczęciu leczenia produktem Fentanyl Novosis lub w trakcie zwiększania dawki (patrz także punkt 4.4).

Wymagana dawka fentanylu może być dostosowana indywidualnie. Tabele dotyczące schematów zamiany są oparte na ograniczonych doświadczeniach uzyskanych z przeprowadzonych dotychczas badań klinicznych. U pacjentów z bardzo dużym nasileniem bólu może być konieczne zastosowanie większych dawek. Zgodnie z zasadami, należy wybrać najmniejszą dawkę niezbędną do uzyskania działania analgetycznego.

Sposób podawania

Fentanyl w postaci systemu transdermalnego należy nakładać na nieowłosiony obszar skóry lub obszar skóry, z którego usunięto włosy (włosów nie należy golić) na górnej części ciała (klatka piersiowa, plecy, górna część ramienia) natychmiast po jego wyjęciu z saszetki i usunięciu obydwu części warstwy ochronnej z samoprzylepnej warstwy matrycowej uwalniającej fentanyl.

Przed nałożeniem systemu transdermalnego skórę należy dokładnie umyć czystą wodą i dokładnie osuszyć (nie należy stosować mydła lub innych środków myjących). Po nałożeniu należy lekko przyciskać system transdermalny dłonią do skóry (przez około 10-30 sekund). Należy upewnić się, że w miejscu aplikacji nie ma żadnych mikrouszkodzeń (np. zmian po naświetlaniach lub po goleniu).

System transdermalny jest zabezpieczony z zewnątrz folią wodoodporną, nie trzeba go usuwać podczas prysznica.

Nie należy uszkadzać, dzielić lub przecinać systemu transdermalnego, ponieważ może to spowodować niekontrolowane uwalnianie fentanylu.

Nie należy stosować kremów, olejków, toników lub pudru na miejsce aplikacji, ponieważ może to osłabiać przyleganie systemu transdermalnego do skóry.

Czasem może być konieczne dodatkowe umocowanie systemu transdermalnego.

Wybór wymaganego miejsca aplikacji może ograniczać możliwość postępującego zwiększania dawki.

Czas stosowania

System transdermalny należy zmieniać co 72 h. W niektórych przypadkach może być konieczna wcześniejsza zmiana systemu transdermalnego, jednak ze względu na możliwość zwiększenia ponad przeciętne stężenia fentanylu w surowicy krwi, można to zrobić nie wcześniej, niż po 48 godzinach od aplikacji. Nowy system transdermalny należy zawsze nakładać w miejscu innym niż poprzednie.

W tym samym miejscu można nałożyć system transdermalny dopiero po 7 dniach. Działanie przeciwbólowe może utrzymywać się przez pewien czas po usunięciu systemu transdermalnego.

Resztki pozostałe po usunięciu plastra można usunąć dużą ilością mydła i wody. Nie należy stosować alkoholu i innych rozpuszczalników, ponieważ mogą one powodować podrażnienie skóry, na skutek specyficznego działania systemu transdermalnego.

4.3 Przeciwwskazania

Nie należy stosować fentanylu w następujących przypadkach:
- nadwrażliwości na fentanyl, orzeszki ziemne lub olej sojowy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą systemu transdermalnego,
- w leczenia bólu krótkotrwałego, np. pooperacyjnego,
- w przypadku bradyarytmii,
- w przypadku ciężkich zaburzeń czynności ośrodkowego układu nerwowego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Fentanyl, jako silny opioid może powodować depresję oddechową i dlatego powinien być stosowany z ostrożnością i tylko w małych dawkach u pacjentów, u których występuje:
- depresja oddechowa (np. w wyniku leczenia innymi produktami, mocznicy lub ciężkich zakażeń),
- przewlekła obturacyjna choroba płuc (np. przewlekłe zapalenie oskrzeli, astma oskrzelowa, znaczne ograniczenie rezerwy oddechowej),
- zaburzenie czynności nerek lub wątroby.

U tych pacjentów stosowanie opioidów może powodować zwiększenie oporu w drogach oddechowych.

Szczególny nadzór medyczny wymagany jest w następujących przypadkach:
- u pacjentów szczególnie wrażliwych na następstwa retencji CO_2 (z urazami głowy, guzami mózgu, zwiększonym ciśnieniem wewnątrzczaszkowym, zaburzeniami świadomości lub w śpiączce). W tych przypadkach opioidy mogą maskować przebieg kliniczny urazów głowy.
- u pacjentów uzależnionych od alkoholu lub leków.

Ze względu na ograniczone doświadczenia kliniczne u dzieci, fentanyl w postaci systemu transdermalnego należy stosować u dzieci w wieku poniżej 12 lat jedynie po rozważeniu ryzyka i korzyści wynikających z takiego zastosowania.

U pacjentów w podeszłym wieku istnieje możliwość zmniejszonego klirensu nerkowego i wydłużony okres półtrwania, mogą więc oni być bardziej wrażliwi na produkt, niż młodsi pacjenci. W badaniach klinicznych, dotyczących stosowania fentanylu w postaci systemu transdermalnego, kinetyka fentanylu nie zmieniała się znacząco w tej grupie pacjentów w porównaniu z młodszymi pacjentami, jednakże obserwowano tendencje do występowania większego stężenia fentanylu w surowicy krwi u pacjentów w podeszłym wieku. Pacjentów w podeszłym wieku należy uważnie obserwować, czy nie wystąpią u nich objawy toksyczności fentanylu i w razie konieczności, zmniejszyć dawkę produktu.

Fentanyl jest metabolizowany w wątrobie, w związku z tym u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby eliminacja może być opóźniona. Należy uważnie obserwować pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek, pacjentów osłabionych lub z małą masą ciała i, jeśli konieczne, zmniejszyć dawkę.

Produkt należy stosować jedynie pod nadzorem lekarza, doświadczonego w zakresie leczenia przeciwbólowego.

W przypadku zmiany systemu zawierającego fentanyl, należy pacjentowi zapewnić dodatkową opiekę medyczną oraz udzielić informacji, jak utrzymywać stałe zmniejszenie bólu (w razie konieczności w taki sam sposób jak początkowe dostosowanie dawki).

W przypadku wystąpienia depresji oddechowej w trakcie leczenia fentanylem, należy natychmiast usunąć system transdermalny i stymulować pacjenta fizycznie i werbalnie, aż do momentu przybycia pomocy medycznej. Ponieważ okres półtrwania fentanylu w surowicy krwi wynosi 17 godzin, można się spodziewać się wystąpienia depresji oddechowej nawet po usunięciu systemu transdermalnego. Pacjentów, u których występują poważne działania niepożądane należy dokładnie kontrolować przez co najmniej 24 godziny po usunięciu plastra, szczególna uwagę należy zwrócić na częstość oddechów i głębokość sedacji.

Depresja oddechowa może także utrzymywać się po usunięciu systemu transdermalnego. Ryzyko takiego działania niepożądanego wzrasta w zależności od wielkości dawki (patrz punkt 4.9). Produkty działające hamująco na ośrodkowy układ nerwowy mogą nasilać to działanie niepożądane (patrz punkt 4.5).

Pacjenci z gorączką/narażeni na zewnętrzne źródła ciepła

W badaniach na modelach farmakokinetycznych wykazano, że w temperaturze skóry wynoszącej 40°C stężenie fentanylu w surowicy krwi może zwiększyć się trzykrotnie. Dlatego pacjentów z gorączką należy kontrolować, czy nie występują u nich działania niepożądane, a w razie konieczności dostosować dawkę produktu.
Należy upewnić się, czy miejsce nałożenia systemu transdermalnego nie jest narażone na kontakt ze źródłami ciepła (co może także pogorszyć przyleganie plastra). Dotyczy to podgrzewanych poduszek, elektrycznie podgrzewanych koców, butelek z gorącą wodą, lamp nagrzewających, intensywnego opalania, sauny lub gorących kąpieli z hydromasażem.

Stosowanie u dzieci

Nie należy stosować produktu Fentanyl Novosis, w dawce 12,5 mikrogramów/godzinę u dzieci nie otrzymujących wcześniej opioidów (patrz punkt 4.2). Istnieje potencjalne ryzyko poważnej lub zagrażającej życiu hipowentylacji, zależnej od dawki produktu Fentanyl Novosis, w dawce 12,5 mikrogramów/godzinę (patrz tabela 4 oraz punkt 4.2).

Ze względu na brak badań dotyczących stosowania fentanylu w postaci systemu transdermalnego u dzieci w wieku poniżej 2 lat, nie należy stosować produktu w tej grupie wiekowej. Produkt Fentanyl Novosis w dawce 12,5 mikrogramów/godzinę może być stosowany jedynie u dzieci w wieku 2 lat i starszych, otrzymujących wcześniej opioidy (patrz punkt 4.2).

W celu ochrony przed przypadkowym spożyciem, należy uważnie wybrać miejsce aplikacji produktu Fentanyl Novosis 12,5 mikrogramów/godzinę (patrz punkt 4.2) oraz dokładnie kontrolować przyleganie plastra.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Należy brać pod uwagę następujące interakcje tego produktu:

Jednoczesne stosowanie innych produktów działających hamująco na ośrodkowy układ nerwowy, w tym opioidów, anksjolityków, produktów nasennych, anestetyków do znieczulenia ogólnego, produktów zwiotczających mięśnie, fenotiazyny, produktów uspokajających, produktów przeciwhistaminowych o działaniu uspokajającym lub alkoholu może spowodować dodatkowe działanie hamujące. Może wystąpić depresja oddechowa, zmiany ciśnienia tętniczego krwi, nasilona sedacja lub śpiączka. Jeżeli fentanyl stosowany jest z którymkolwiek z wymienionych powyżej produktów, należy rozważyć zmniejszenie dawki jednego lub obydwu produktów.

Fentanyl, substancja o dużym klirensie, jest gwałtownie i silnie metabolizowana, głównie przez

CYP 450 3A4.

Jednoczesne stosowanie z innymi substancjami czynnymi, metabolizowanymi tym szlakiem, takimi jak erytromycyna, itrakonazol, ketokonazol, diltiazem, cymetydyna, może wpływać na wydłużenie działania terapeutycznego, jak i częstość występowania działań niepożądanych.

Itrakonazol podawany doustnie w dawce 200 mg/dobę przez 4 dni, nie wpływał istotnie na farmakokinetykę fentanylu podawanego dożylnie.

Doustne podanie rytonawiru, jednego z najsilniejszych inhibitorów CYP 450 3A4, powodowało zmniejszenie klirensu fentanylu podawanego dożylnie o dwie trzecie. Zwiększenie stężenia fentanylu w osoczu może być tak duże, że może to powodować nasilenie lub wydłużenie działania terapeutycznego oraz działań niepożądanych. Skutkiem tego może być ciężka depresja oddechowa. W takich przypadkach niezbędna jest szczególna ostrożność i nadzór medyczny. Nie zaleca się leczenia skojarzonego fentanylem i rytonawirem lub innymi silnymi inhibitorami CYP 450 3A4, jeżeli pacjent nie jest uważnie obserwowany.

Ponieważ petydyna i inhibitory monoaminooksydazy (np. tranylcypromina) nasilają wzajemnie swoje własności toksyczne, można spodziewać się podobnych interakcji z fentanylem.

Chociaż pentazocyna lub buprenorfina mają działanie analgetyczne, częściowo antagonizują niektóre działania fentanylu (np. działanie analgetyczne) i mogą indukować wystąpienie objawów odstawiennych u osób uzależnionych od opioidów.

Nie należy pić napojów alkoholowych w trakcie leczenia fentanylem.

4.6 Ciąża i laktacja

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania fentanylu u kobiet w ciąży. Badania u zwierząt wykazały toksyczność dla rozrodu (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest znane. Fentanyl może być stosowany podczas ciąży tylko wtedy, gdy jest to niezbędnie konieczne.

Długotrwałe stosowanie podczas ciąży może powodować objawy odstawienie u noworodka. Nie należy stosować fentanylu podczas porodu (w tym podczas cięcia cesarskiego), ponieważ fentanyl przechodzi przez łożysko i może powodować depresję oddechową u płodu lub noworodka.

Fentanyl przenika do mleka kobiecego i może powodować sedację i (lub) depresję oddechową u dziecka karmionego piersią. Z tego powodu, należy przerwać karmienie piersią na co najmniej 72 godziny po ostatnim podaniu produktu Fentanyl Novosis w postaci systemu transdermalnego (patrz także punkt 4.4).

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu

Fentanyl Novosis nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych. Nie należy spodziewać się znaczącego upośledzenia zdolności do prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych u pacjentów ustabilizowanych za pomocą określonej dawki fentanylu. Jednakże, zwłaszcza na początku leczenia, podczas każdej zmiany dawki oraz podczas połączenia z innymi produktami, w pojedynczych przypadkach reaktywność może być zmieniona, co może mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu. W takich sytuacjach należy zachować ostrożność.

4.8 Działania niepożądane

W celu określenia częstości występowania działań niepożądanych, zastosowano następującą klasyfikację:

Bardzo często	≥ 1/10
Często	≥ 1/100, < 1/10
Niezbyt często	≥ 1/1000, < 1/100
Rzadko	≥ 1/10 000, < 1/1000
Bardzo rzadko	< 1/10 000, nie znane (nie można ocenić częstości występowania na podstawie dostepnych danych)

Najcięższym działaniem niepożądanym fentanylu jest depresja oddechowa.

Profil działań niepożądanych występujących u dzieci i młodzieży leczonych fentanylem w postaci systemu transdermalnego był zbliżony do profilu obserwowanego u dorosłych. Ryzyko w populacji dziecięcej nie zostało zidentyfikowane, poza tym, które było związane z zatosowaniem opioidów do łagodzenia bólu związanego z poważną chorobą. Nie wydaje się, żeby istniało jakiekolwiek specyficzne ryzyko dla dzieci, związane z zastosowaniem fentanylu w postaci systemu transdermalnego, stosowanego zgodnie z zaleceniami, u małych dzieci w wieku 2 lat.
Bardzo częste działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych z udziałem dzieci to gorączka, wymioty i nudności.

Zaburzenia układu immunologicznego
Mogą wystąpić również ostre reakcje anafilaktyczne.

Zaburzenia psychiczne
Bardzo często: senność.
Często: uspokojenie, nerwowość, utrata apetytu.
Niezbyt często: euforia, niepamięć, bezsenność, omamy, niepokój.
Bardzo rzadko: urojenia, pobudzenie, astenia, depresja, lęk, dezorientacja. zaburzenia czynności seksualnych, objawy odstawienne.

Zaburzenia układu nerwowego
Bardzo często: ból głowy, zawroty głowy.
Niezbyt często: drżenie, parestezje, zaburzenia mowy.
Bardzo rzadko: zaburzenia koordynacji, napady drgawek (w tym drgawki kloniczne i padaczka z napadami pierwotnie uogólnionymi).

Zaburzenia oka
Rzadko: niedowidzenie.

Zaburzenia serca
Niezbyt często: bradykardia, tachykardia.
Rzadko: zaburzenia rytmu serca.

Zaburzenia naczyniowe
Niezbyt często: nadciśnienie lub niedociśnienie tętnicze krwi.
Rzadko: rozszerzenie naczyń.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia
Niezbyt często: duszność, hipowentylacja
Bardzo rzadko: depresja oddechowa, bezdech

Zaburzenia żołądka i jelit
Bardzo często: nudności, wymioty, zaparcie
Często: suchość w jamie ustnej, dyspepsja
Niezbyt często: biegunka
Rzadko: czkawka
Niezbyt często: bolesne wzdęcie z oddawaniem wiatrów, niedrożność jelita

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
Bardzo często: nadmierna potliwość, świąd
Często: reakcje skórne w miejscu nałożenia systemu transdermalnego (zazwyczaj ustępujące w ciągu 24 godzin po usunięciu systemu transdermalnego)
Niezbyt często: wysypka, rumień

Zaburzenia nerek i układu moczowego
Niezbyt często: zatrzymanie moczu
Bardzo rzadko: ból pęcherza moczowego, skąpomocz

Zaburzenia ogólne
Rzadko: obrzęk, uczucie zimna

Działania niepożądane występujące w indywidualnych przypadkach mogą wynikać z rodzaju choroby lub mogą być spowodowane innymi sposobami leczenia.

Tak jak w przypadku innych analgetyków opioidowych, mogą wystąpić tolerancja, uzależnienie psychiczne i fizyczne podczas długotrwałego stosowania fentanylu.

U niektórych pacjentów po zamianie leczenia z uprzednio zaleconych silnych analgetyków opioidowych na fentanyl lub po gwałtownym zakończeniu leczenia mogą wystąpić objawy odstawienne, takie jak nudności, wymioty, biegunka, napady paniki i dreszcze.

4.9 Przedawkowanie

Objawy
Przedawkowanie fentanylu może spowodować depresję ośrodkowego układu nerwowego, objawiającą w postaci letargu, śpiączki, depresja oddechowa z oddechem typu Cheyne-Stokesa i (lub) sinicą.

Inne objawy, które mogą wystąpić to hipotermia z wilgotną i zimną skórą, zmniejszenie napięcia mięśniowego, bradykardia, hipotonia. Objawami toksyczności są głęboka sedacja, ataksja, zwężenie źrenic, depresja oddechowa, która jest głównym objawem i drgawki.

Leczenie
Należy natychmiast usunąć system transdermalny i fizycznie lub werbalnie stymulować pacjenta. Następnie można podać specyficznego antagonistę opioidów, jak nalokson, jednakże depresja oddechowa może utrzymywać się dłużej niż działanie antagonisty.

Może być konieczne powtarzanie dawek dożylnie lub podanie naloksonu w postaci ciągłej infuzji Odwrócenie działania narkotycznego może spowodować zwiększenie odczuwania ostrego bólu i uwolnienie amin katecholowych.

W zależności od stopnia depresji oddechowej może być wymagane leczenie w oddziale intensywnej opieki medycznej. Należy utrzymywać prawidłową temperaturę ciała u pacjenta oraz zapewnić odpowiednią podaż płynów.

Hipowolemia może być przyczyną ciężkiego lub utrzymującego się niedociśnienia tętniczego. Należy leczyć ten stan za pomocą właściwego, pozajelitowego podania płynów.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbólowe, opioidy, pochodne fenylopiperydyny
Kod ATC: N 02 AB 03

Fentanyl jest analgetykiem opioidowym o powinowactwie głównie do receptora μ. Główne działania terapeutyczne fentanylu to analgezja i uspokojenie. Minimalne skuteczne stężenie analgetyczne fentanylu w surowicy u osób wcześniej nie leczonych opioidami mieści się w zakresie od 0,3 ng/l do 1,5 ng/l; częstość występowania działań niepożądanych wzrasta, jeśli stężenie w osoczu jest większe niż 2 ng/l.

Stężenie fentanylu przy którym zwiększa się częstość występowania działań niepożądanych zależnych od opioidów, zwiększa się w miarę wydłużania okresu otrzymywania produktu przez pacjenta. Stopień rozwijania się zjawiska tolerancji różni się u poszczególnych pacjentów.

Bezpieczeństwo fentanylu oceniano w trzech otwartych badaniach u 293 dzieci z przewlekłym bólem, w wieku od 2 do 18 lat, w tym 66 dzieci w wieku od 2 do 6 lat. W tych badaniach dawka morfiny od 30 mg do 45 mg była zastąpiona jednym systemem transdermalnym zawierającym 12,5 mikrogramów/godzinę fentanylu. Dawka początkowa 25 mikrogramów/godzinę lub większa była stosowana u 181 pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej opioidy w dawce odpowiadającej co najmniej 45 mg doustnej morfiny.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Fentanyl wchłania się przez skórę w sposób ciągły przez 72 h po aplikacji systemu transdermalnego. Szybkość uwalniania jest względnie stała, z powodu polimerowej substancji uwalniającej oraz dyfuzji fentanylu poprzez warstwy skóry. Po pierwszym zastosowaniu systemu transdermalnego stężenie fentanylu w surowicy zwiększa się stopniowo, ogólnie wyrównując się pomiędzy 12 i 24 h od aplikacji, następnie pozostając na względnie stałym poziomie przez pozostałe 72-godzin od nałożenia systemu transdermalnego.
Stężenie osiągane w surowicy jest proporcjonalne do wielkości systemu transdermalnego.
Po wielokrotnym nałożeniu systemu transdermalnego co 72-godziny, osiągany jest stan stacjonarny stężenia w surowicy, który utrzymuje się podczas kolejnych aplikacji systemu transdermalnego o tej samej wielkości. Po usunięciu systemu transdermalnego z fentanylem stężenie w surowicy zmniejsza się stopniowo, w okresie półtrwania, wynoszącym około 21 ± 7 godzin. Utrzymujące się wchłanianie fentanylu ze skóry odpowiada za wolniejsze zmniejszanie się stężenia w surowicy, niż ma to miejsce po podaniu dożylnym. U pacjentów w podeszłym wieku, wyniszczonych lub w złym stanie ogólnym klirens fentanylu może być mniejszy, co może powodować wydłużenie końcowego okresu półtrwania w fazie eliminacji. Fentanyl jest metabolizowany głównie w wątrobie. U pacjentów z marskością wątroby, leczonych fentanylem, nie wykazano zmiany parametrów farmakokinetycznych po pojedynczej aplikacji fentanylu w postaci systemu transdermalnego, jednakże w tej grupie pacjentów istnieje tendencja do zwiększonego stężenia w surowicy. Około 75% fentanylu jest wydalane przez nerki, przede wszystkim w postaci metabolitów, a mniej niż 10% w postaci niezmienionej. Około 9% dawki jest wydalane z kałem, także przede wszystkim w postaci metabolitów. W surowicy krwi około 13-21% fentanylu występuje w postaci wolnej.

Po dostosowaniu do masy ciała, klirens (l/h/kg mc.) u dzieci wydaje się być o 82% większy u dzieci w wieku od 2 do 5 lat i o 25% większy u dzieci w wieku od 6 do 10 lat, w porównaniu do dzieci w wieku od 11 do 16 lat, u których klirens jest taki sam, jak u dorosłych.

System transdermalny jest sposobem podawania ogólnoustrojowego fentanylu, zapewniającym utrzymanie odpowiedniego stężenia w surowicy krwi i stałą prędkość uwalniania fentanylu przez 72 godziny.
Stężenie fentanylu osiągane w surowicy jest proporcjonalne do wielkości systemu transdermalnego.

Względna biodostępność fentanylu w postaci systemu transdermalnego wynosi 92%.

5.2 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących toksyczności po podaniu wielokrotnym i genotoksyczności nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Badania przeprowadzone u zwierząt wykazały zmniejszenie płodności i zwiększenie umieralności płodów u szczurów. Jednakże, nie wykazano działania teratogennego.

Nie przeprowadzono długotrwałych badań dotyczących rakotwórczości.

U zwierząt doświadczalnych nie obserwowano podrażnienia skóry. Stosowanie produktu Fentanyl Novosis nie jest powiązane ze znaczącym ryzykiem wystapienia fototoksyczności, zgodnie z wynikami badań wchłaniania pod wpływem światła UV lub widzialnego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Substancje pomocnicze:
Ekstrakt olejowy z liści aloesu zwyczajnego (na bazie oleju sojowego)
Kalafonia (uwodorniona)

Warstwa przylegająca
Kopolimer (1:1/0 2-etyloheksyloakrylam:octan winylu (Durotak 87-4098)

Warstwa zabezpieczająca (usuwana)
Silikonowany politeraftalan etylenu

Warstwa zewnętrzna (oznakowana tuszem)
Politeraftalan etylenu, tusz do nadruku

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Każdy system transdermalny jest pakowany pojedynczo w zgrzewane saszetki. Saszetka składa się z różnych warstw folii poliestrowej, folii aluminiowej i surlynu i jest dokładnie zgrzewana w tekturowym pudełku.
Opakowanie 5, 10 lub 20 systemów transdermalnych.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Instrukcja dotycząca stosowania i postępowania z lekiem i usuwania pozostałości

Nawet po użyciu, w systemie transdermalnym pozostają znaczne ilości fentanylu. W celu usunięcia produktu leczniczego zużyte plastry należy złożyć na pół, tak, aby powierzchnie klejące przylegały do siebie i usunąć je w bezpieczny sposób lub zwrócić do apteki. Każdy nieużyty system transdermalny należy usunąć po konsultacji z farmaceutą.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Acino AG, Am Windfeld 35, 83714 Miesbach, Niemcy

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Fentanyl Novosis, 100 mikrogramów/godzinę, system transdermalny – Pozwolenie Nr: 16210

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

09.12.2009

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

05.08.2011