CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fentagesic, 25 mikrogramów na godzinę, system transdermalny
Fentagesic, 50 mikrogramów na godzinę, system transdermalny
Fentagesic, 75 mikrogramów na godzinę, system transdermalny
Fentagesic, 100 mikrogramów na godzinę, system transdermalny

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Fentagesic, 25 mikrogramów na godzinę, system transdermalny
Każdy system transdermalny uwalnia 25 µg fentanylu na godzinę. Każdy system transdermalny o powierzchni aktywnej 7,5 cm^2 zawiera 4,125 mg fentanylu.

Fentagesic, 50 mikrogramów na godzinę, system transdermalny
Każdy system transdermalny uwalnia 50 µg fentanylu na godzinę. Każdy system transdermalny o powierzchni aktywnej 15 cm^2 zawiera 8,25 mg fentanylu.

Fentagesic, 75 mikrogramów na godzinę, system transdermalny
Każdy system transdermalny uwalnia 75 µg fentanylu na godzinę. Każdy system transdermalny o powierzchni aktywnej 22,5 cm^2 zawiera 12,375 mg fentanylu.

Fentagesic, 100 mikrogramów na godzinę, system transdermalny
Każdy system transdermalny uwalnia 100 µg fentanylu na godzinę. Każdy system transdermalny o powierzchni aktywnej 30 cm^2 zawiera 16,5 mg fentanylu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

System transdermalny

Fentagesic, 25 mikrogramów na godzinę
Przezroczysty i bezbarwny system transdermalny z niebieskim nadrukiem ,,fentanyl 25 µg/h" na folii zewnętrznej.

Fentagesic, 50 mikrogramów na godzinę
Przezroczysty i bezbarwny system transdermalny z niebieskim nadrukiem ,,fentanyl 50 µg/h" na folii zewnętrznej.

Fentagesic, 75 mikrogramów na godzinę
Przezroczysty i bezbarwny system transdermalny z niebieskim nadrukiem ,,fentanyl 75 µg/h" na folii zewnętrznej.

Fentagesic, 100 mikrogramów na godzinę
Przezroczysty i bezbarwny system transdermalny z niebieskim nadrukiem ,,fentanyl 100 µg/h" na folii zewnętrznej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli
Produkt leczniczy jest wskazany do leczenia ciężkiego, przewlekłego bólu, który może być odpowiednio leczony tylko opioidowymi lekami przeciwbólowymi.

Dzieci
Długotrwałe leczenie ciężkiego, przewlekłego bólu u dzieci otrzymujących opioidy, w wieku od 2 lat.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli
Dawkowanie ustala się indywidualnie w oparciu o wywiad dotyczący stosowania leków opioidowych oraz o następujące czynniki:
- możliwość rozwinięcia się tachyfilaksji,
- aktualny stan ogólny pacjenta,
- stan medyczny pacjenta oraz
- stopień nasilenia choroby.

Wymagana dawka fentanylu jest indywidualnie dobierana i powinna podlegać regularnej ocenie po każdym podaniu leku.

Pacjenci nie otrzymujący wcześniej opioidów
Doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania produktu leczniczego Fentagesic u pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej opioidów, jest ograniczone. Jeżeli uzna się, że terapia produktem leczniczym Fentagesic jest właściwa u pacjentów, którzy dotychczas nie przyjmowali opioidów, zaleca się, żeby u tych pacjentów zwiększać stopniowo dawkę, zaczynając od małych dawek krótko działających opioidów. Dostępne są systemy transdermalne o szybkości uwalniania 12,5 mikrogramów na godzinę i należy je stosować jako dawkę początkową. Następnie można przejść na systemy transdermalne o szybkości uwalniania 25 mikrogramów na godzinę. W razie potrzeby dawkę można później zwiększać lub zmniejszać, o 12,5 lub 25 mikrogramów na godzinę, do uzyskania najmniejszej odpowiedniej dawki produktu leczniczego Fentagesic, w zależności od odpowiedzi i zapotrzebowania na dodatkowe środki przeciwbólowe (patrz także punkt 4.4).

Pacjenci z tachyfilaksją na opioidy
Dawka początkowa produktu leczniczego Fentagesic powinna być oparta na zapotrzebowaniu na opioidowe środki przeciwbólowe w okresie ostatnich 24 godzin.

Zmiana innego leku opioidowego na fentanyl
W przypadku zmiany opioidów podawanych doustnie lub pozajelitowo na leczenie fentanylem dawkę początkową należy wyliczyć w następujący sposób:

1. Należy określić zapotrzebowanie pacjenta na leki przeciwbólowe w ciągu ostatnich 24 godzin.
2. Należy przeliczyć otrzymaną dawkę na równoważną przeciwbólowo dawkę doustną morfiny, posługując się tabelą nr 1.
3. Odpowiednią dawkę fentanylu należy określić:

a) w oparciu o Tabelę 2 dla pacjentów wymagających rotacji opioidów (przelicznik doustnej morfiny na fentanyl w postaci systemu transdermalnego wynosi 150:1)
b) w oparciu o Tabelę 3 dla pacjentów otrzymujących ustalone, dobrze tolerowane dawki opioidów (przelicznik doustnej morfiny na fentanyl w postaci systemu transdermalnego wynosi 100:1)

Tabela 1. Przeliczanie potencjału analgetycznego
Wszystkie dawki podane w tabeli są równoważne pod względem siły działania przeciwbólowego do 10 mg morfiny podanej pozajelitowo.

	Równoważne dawki analgetyczne (mg)	
Nazwa produktu leczniczego	Pozajelitowe (i.m.)	Doustne
Morfina	10	30–40

Hydromorfon	1,5	7,5
Metadon	10	20
Oksykodon	10–15	20–30
Leworfanol	2	4
Oksymorfina	1	10 (doodbytniczo)
Diamorfina	5	60
Petydyna	75	–
Kodeina	–	200
Buprenorfina	0,4	0,8 (podjęzykowo)
Ketobemidon	10	20–30

Tabela 2: Zalecane dawki początkowe fentanylu w postaci systemu transdermalnego wyznaczone na podstawie dobowych dawek morfiny podawanej doustnie[1]

Doustna dawka morfiny (mg/24 godz.)	**Dawka fentanylu - system transdermalny (µg/godz.)**
< 90	25
90 - 134	37
135 - 224	50
225 - 314	75
315 - 404	100
405 - 494	125
495 - 584	150
585 - 674	175
675 - 764	200
765 - 854	225
855 - 944	250
945 - 1034	275
1035 - 1124	300
Dzieci i młodzież[2]	
30 - 44	12
45 - 134	25

[1] W badaniach klinicznych te zakresy dawek dobowych morfiny podawanej doustnie stosowano jako podstawę przy przeliczeniu na dawki fentanylu w postaci systemów transdermalnych.
[2] Przeliczenie na dawki fentanylu w postaci systemów transdermalnych powyżej 25 mikrogramów na godzinę jest takie samo u dorosłych, jak u dzieci i młodzieży.

Tabela 3: Zalecane dawki początkowe fentanylu w postaci systemu transdermalnego wyznaczone na podstawie dobowych dawek morfiny podawanej doustnie (dla pacjentów otrzymujących ustalone, dobrze tolerowane dawki opioidów**)**

Doustna dawka morfiny (mg/24 godz.)	**Dawka fentanylu - system transdermalny (µg/godz.)**
< 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

Stosując kilka systemów transdermalnych jednocześnie, można uzyskać szybkość uwalniania fentanylu większą niż 100 µg/godz.

Wcześniej stosowane przeciwbólowe produkty lecznicze należy wycofywać stopniowo od czasu założenia pierwszego systemu transdermalnego do uzyskania skutecznego działania przeciwbólowego produktu leczniczego Fentagesic. Zarówno u pacjentów, którzy nie przyjmowali silnie działających opioidów, jak i u pacjentów z tachyfilaksją na opioidy, nie należy dokonywać początkowej oceny maksymalnego działania przeciwbólowego produktu leczniczego Fentagesic, przed upływem 24 godzin od zastosowania systemu transdermalnego. Jest to spowodowane stopniowym zwiększaniem stężenia fentanylu w surowicy w ciągu pierwszych 24 godzin po założeniu systemu transdermalnego.

Dostosowanie dawki i leczenie podtrzymujące
System transdermalny należy wymieniać co 72 godziny. Dawkę należy zwiększać indywidualnie do momentu uzyskania skutecznego działania przeciwbólowego. U pacjentów, którzy odczuwają wyraźne zmniejszenie działania przeciwbólowego w czasie 48 – 72 godzin od nałożenia, może być konieczna zmiana systemu transdermalnego z fentanylem po upływie 48 godzin.

Jeśli działanie przeciwbólowe pod koniec początkowego okresu zastosowania systemu transdermalnego nie jest dostateczne, dawkę można zwiększać co 3 dni aż do osiągnięcia pożądanego efektu u każdego pacjenta. Zmianę dawki, o ile jest konieczna, należy zwykle przeprowadzać w następującym schemacie stopniowego zwiększania, od 25 mikrogramów na godzinę do 75 mikrogramów na godzinę: 25 mikrogramów na godzinę, 37 mikrogramów na godzinę, 50 mikrogramów na godzinę, 62 mikrogramy na godzinę i 75 mikrogramów na godzinę. Później korygowanie dawki należy zwykle przeprowadzać w krokach po 25 mikrogramów na godzinę, ale należy uwzględniać zapotrzebowanie na dodatkowe środki przeciwbólowe (morfina doustnie w dawce 90 mg na dobę ≈ jeden system transdermalny Fentagesic 25 mikrogramów na godzinę) oraz występowanie bólu u pacjenta. Okresowo pacjenci mogą wymagać podania krótko działających leków przeciwbólowych w celu zlikwidowania bólu przebijającego. Do uzyskania pożądanej dawki może być konieczne użycie więcej niż jednego systemu transdermalnego Fentagesic.

Jeśli wymagana dawka produktu leczniczego Fentagesic przekracza 300 mikrogramów na godzinę, należy rozważyć dodatkową lub alternatywną metodę zwalczania bólu lub dodatkowe zastosowanie opioidów.

Opisywano przypadki występowania objawów odstawienia (patrz punkt 4.8) po zmianie długotrwale stosowanej morfiny na fentanyl w postaci systemu transdermalnego, mimo uzyskiwania wystarczającego działania przeciwbólowego. W przypadku wystąpienia objawów odstawienia zaleca się leczenie krótko działającą morfiną w małych dawkach.
U niektórych pacjentów po zamianie fentanylu w postaci systemu transdermalnego na inne opioidy albo zmianie dawki mogą wystąpić objawy odstawienia opioidu.

Zakończenie leczenia produktem leczniczym Fentagesic
Jeśli jest wymagane zakończenie stosowania fentanylu w postaci systemu transdermalnego, zamiana leku na inny opioidowy lek przeciwbólowy powinna przebiegać stopniowo począwszy od małej dawki, którą następnie się zwiększa. Należy tak postępować, ponieważ stężenia fentanylu zmniejszają się stopniowo po usunięciu systemu transdermalnego a średni ostateczny okres półtrwania wynosi od 13 do 25 godzin. Generalnie, leczenie opioidami należy odstawiać stopniowo w celu zapobieżenia objawom zespołu odstawienia.

Stosowanie u pacjentów w wieku podeszłym
Dane z badań, w których fentanyl podawano dożylnie, wskazują, że u pacjentów w wieku podeszłym może występować zmniejszenie klirensu, wydłużenie okresu półtrwania i zwiększenie wrażliwości na

produkt leczniczy, w porównaniu do pacjentów młodszych. Badania nad produktem leczniczym Fentagesic u pacjentów w wieku podeszłym wykazały, że właściwości farmakokinetyczne fentanylu nie różniły się znamiennie względem pacjentów młodszych, chociaż obserwowano trend do większych stężeń w surowicy krwi. Pacjentów w wieku podeszłym, wyniszczonych lub w złym stanie ogólnym należy starannie obserwować w kierunku objawów działania toksycznego fentanylu a w razie potrzeby zmniejszyć dawkę.
U pacjentów w bardzo zaawansowanym wieku lub osłabionych nie zaleca się rozpoczynania terapii produktem leczniczym Fentagesic ze względu na ich znaną wrażliwość na terapię opioidami. W takich przypadkach należy preferować rozpoczynanie terapii od małych dawek morfiny o natychmiastowym uwalnianiu a produkt leczniczy Fentagesic przepisać po określeniu optymalnej dawki.

Stosowanie u dzieci
Dzieci w wieku 16 lat i powyżej:
Stosować takie same dawki, jak u dorosłych.

Dzieci w wieku od 2 do 16 lat:
Produkt leczniczy Fentagesic należy podawać jedynie **dzieciom i młodzieży, którzy tolerują opioidy (w wieku od 2 do 16 lat)** i otrzymują już co najmniej równoważnik 30 mg morfiny podawanej doustnie na dobę. W Tabeli 2 przedstawiono zalecaną dawkę produktu leczniczego w zależności od dawki dobowej morfiny podawanej doustnie, do zamiany doustnych opioidów na produkt leczniczy Fentagesic u dzieci i młodzieży.

Aktualnie dostępne są jedynie ograniczone informacje z badań klinicznych dotyczące dzieci, które przyjmują ponad 90 mg morfiny drogą doustną na dobę. W badaniach z udziałem dzieci i młodzieży wymaganą dawkę fentanylu w postaci systemów transdermalnych obliczano zachowawczo: 30 mg do 44 mg morfiny drogą doustną na dobę lub równoważną dawkę innego opioidu zamieniano na produkt leczniczy Fentagesic w postaci systemu transdermalnego uwalniającego 12 mikrogramów na godzinę. Należy zauważyć, że ten schemat zamiany u dzieci dotyczy jedynie zamiany z morfiny drogą doustną (lub równoważnika) na produkt leczniczy Fentagesic w postaci systemów transdermalnych. Schematu zamiany nie należy stosować do przejścia z produktu leczniczego Fentagesic na inne opioidy, ponieważ mogłoby dojść do przedawkowania.

Działanie przeciwbólowe pierwszej dawki produktu leczniczego Fentagesic w postaci systemów transdermalnych, w okresie pierwszych 24 godzin nie będzie optymalne. Dlatego w ciągu pierwszych 12 godzin po zamianie na produkt leczniczy Fentagesic pacjentowi należy podawać poprzednio stosowane środki przeciwbólowe w regularnych dawkach. W ciągu następnych 12 godzin te środki przeciwbólowe należy podawać w zależności od zapotrzebowania klinicznego.

Ze względu na to, że szczytowe stężenia fentanylu występują po 12 do 24 godzin terapii, zaleca się monitorowanie pacjenta pod względem działań niepożądanych, które mogą obejmować hipowentylację, przez co najmniej 48 godzin po rozpoczęciu stosowania produktu leczniczego Fentagesic w postaci systemów transdermalnych albo po zwiększeniu jego dawki (patrz także punkt 4.4).

Dostosowywanie dawki i dawka podtrzymująca
Jeśli działanie przeciwbólowe fentanylu w postaci systemu transdermalnego jest niewystarczające, należy podać dodatkową dawkę morfiny lub innego krótko działającego opioidu. Zależnie od zapotrzebowania na dodatkowe leki przeciwbólowe oraz nasilenia bólu u dziecka można postanowić o zwiększeniu dawki.
Dawkę należy dostosowywać w krokach po 12,5 µg/godz.

Stosowanie u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby lub nerek
Pacjenci z zaburzoną czynnością wątroby lub nerek powinni być obserwowani ze szczególną uwagą; w razie konieczności dawka stosowana u tych pacjentów powinna być zmniejszona (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania
Podanie przezskórne.

Produkt leczniczy Fentagesic należy stosować na niepodrażnioną i nienapromienianą skórę na płaskiej powierzchni klatki piersiowej lub górnej części ramienia.

Stosowanie u dzieci i młodzieży
U małych dzieci preferowaną lokalizację do założenia systemu transdermalnego stanowi górna część pleców, w celu zmniejszenia do minimum możliwości usunięcia systemu przez dziecko.
Brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i właściwości farmakokinetycznych dotyczących innych miejsc założenia systemu.

Wszyscy pacjenci
Należy wybrać obszar nieowłosiony. Jeżeli nie jest to możliwe, do usunięcia owłosienia przed założeniem systemu należy użyć nożyczek (nie golarki). Jeżeli miejsce założenia produktu leczniczego Fentagesic wymaga oczyszczenia przed założeniem systemu, należy użyć czystej wody. Nie należy stosować mydeł, olejków, balsamów ani wszelkich innych środków, które mogą podrażniać skórę lub zmieniać jej charakterystykę. Przed założeniem systemu transdermalnego skóra powinna być zupełnie sucha. System transdermalny należy obejrzeć przed użyciem. Nie wolno stosować systemów, które są przecięte, podzielone lub uszkodzone w jakikolwiek sposób.
System transdermalny Fentagesic należy wyjąć z torebki ochronnej, zaginając w miejscu nacięcia (znajdującego się w pobliżu końca strzałki na etykiecie torebki) a następnie ostrożnie odrywając materiał torebki. Jeżeli do otwierania torebki używa się nożyczek, należy przecinać torebkę w pobliżu zabezpieczonej krawędzi, żeby nie doszło do uszkodzenia znajdującego się w środku systemu transdermalnego.

Produkt leczniczy Fentagesic system transdermalny powinien być założony natychmiast po jego wyjęciu z zabezpieczonej torebki. Należy unikać dotykania klejącej się strony systemu transdermalnego. Po usunięciu obu części warstwy ochronnej, system transdermalny należy lekko dociskać dłonią przez około 30 sekund. Należy się upewnić, że kontakt jest całkowity, szczególnie na krawędziach. Następnie należy umyć ręce czystą wodą.

Produkt leczniczy Fentagesic system transdermalny powinien być założony ciągle przez 72 godziny. Nowy system należy naklejać w innym miejscu na skórze, po zdjęciu poprzedniego systemu. Przed naklejeniem nowego systemu na tę samą powierzchnię skóry powinno upłynąć 7 dni. Należy oceniać konieczność dalszego stosowania systemu w regularnych odstępach.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, wymienioną w punkcie 6.1.

Ból ostry lub pooperacyjny, ponieważ brak jest możliwości ustalenia właściwego dawkowania w leczeniu krótkotrwałym.
- Ciężkie zaburzenia czynności ośrodkowego układu nerwowego.
- Ciężka depresja oddechowa.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt leczniczy należy stosować tylko jako część zintegrowanego leczenia bólu w przypadkach, gdy zostanie właściwie dokonana ocena medyczna, społeczna i psychologiczna pacjenta.
Nie można zapewnić możliwości zamiany różnych produktów leczniczych w postaci systemów transdermalnych, zawierających fentanyl, u poszczególnych pacjentów. Dlatego należy podkreślić, że nie należy zamieniać jednego produktu leczniczego zawierającego fentanyl na inny bez odpowiedniej porady lekarza lub farmaceuty na temat zamiany.

Leczenie produktem leczniczym Fentagesic powinno być rozpoczynane jedynie przez doświadczonego lekarza, posiadającego wiedzę na temat właściwości farmakokinetycznych fentanylu zawartego w systemach transdermalnych i ryzyka ciężkiej hipowentylacji.

Produktu leczniczego nie należy podawać pacjentom, u których nie stosuje się terapii podtrzymującej z użyciem opioidu, ponieważ występuje wówczas zwiększone ryzyko depresji oddechowej i zgonu (patrz punkt 4.2). Jest ważne, żeby leczenie podtrzymujące długo działającym opioidem, stosowane w celu łagodzenia bólu przewlekłego u pacjenta, było ustabilizowane przed rozpoczęciem terapii produktem leczniczym Fentagesic. Pacjent powinien być nadal leczony z zastosowaniem dawek podtrzymujących opioidu podczas stosowania produktu leczniczego Fentagesic.
Ryzyko ciężkiej lub zagrażającej życiu hipowentylacji istnieje nawet podczas stosowania najmniejszej dawki produktu leczniczego Fentagesic, w czasie rozpoczynania terapii u pacjentów, którzy wcześniej nie przyjmowali opioidów.

PACJENTÓW, U KTÓRYCH WYSTĄPIŁY POWAŻNE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE, NALEŻY MONITOROWAĆ PRZEZ OKRES DO 24 GODZIN OD USUNIĘCIA SYSTEMU TRANSDERMALNEGO Z FENTANYLEM, PONIEWAŻ STĘŻENIA FENTANYLU W SUROWICY ZMNIEJSZAJĄ SIĘ STOPNIOWO, O OKOŁO 50% W CIĄGU 17 GODZIN (ZAKRES: 13–22) (patrz punkt 5.2).

Produkt leczniczy Fentagesic powinien być przechowywany w miejscu niedostępnym dla dzieci, przed i po użyciu.

W przypadku przewlekłego bólu o charakterze nienowotworowym, korzystne może okazać się rozpoczęcie leczenia od silnie działającego opioidu o natychmiastowym uwalnianiu (np. morfiny) i wprowadzenie fentanylu w postaci systemu transdermalnego dopiero po ustaleniu optymalnego skutecznego dawkowania silnie działającego leku opioidowego.

System nie powinien być dzielony lub cięty, ponieważ jakość, skuteczność i bezpieczeństwo działania podzielonego systemu nie zostały ustalone.
Jeżeli konieczne jest stosowanie dawek większych niż dawka równoważna 500 mg morfiny, należy ponownie przeanalizować zasadność leczenia lekami opioidowymi.

Ból przebijający
Badania wykazały, że prawie wszyscy pacjenci, pomimo stosowania fentanylu w postaci systemu transdermalnego, wymagają dodatkowego podawania silnie działających produktów leczniczych o szybkim uwalnianiu, by opanować ból przebijający.

Depresja oddechowa
Podobnie jak wszystkie silnie działające opioidy, produkt leczniczy Fentagesic może powodować u niektórych pacjentów istotną depresję oddechową, dlatego pacjentów należy obserwować, czy nie występuje u nich takie działanie. Depresja oddechowa może utrzymywać się po usunięciu systemu transdermalnego. Prawdopodobieństwo wystąpienia depresji oddechowej zwiększa się wraz ze zwiększaniem dawki fentanylu (patrz punkt 4.4). Leki działające na ośrodkowy układ nerwowy mogą nasilać depresję oddechową (patrz punkt 4.5).
U pacjentów z istniejącą depresją oddechową fentanyl powinien być stosowany z ostrożnością i w mniejszej dawce.

Przewlekłe choroby płuc
U pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc lub innymi chorobami płuc leczenie fentanylem może spowodować cięższe działania niepożądane. U tych pacjentów opioidy mogą zmniejszać częstość oddechów i zwiększać opór w drogach oddechowych.

Uzależnienie i ryzyko nadużywania
Po wielokrotnym podaniu opioidów mogą się rozwinąć tolerancja oraz fizyczne i psychiczne uzależnienie. Jatrogenne uzależnienie po podaniu opioidów występuje rzadko. Pacjenci z uzależnieniem od leków lub nadużywaniem alkoholu w wywiadzie są bardziej zagrożeni wystąpieniem uzależnienia lub nadużywania podczas terapii opioidami. Pacjentów ze zwiększonym ryzykiem nadużywania opioidów można nadal odpowiednio leczyć z użyciem produktów leczniczych zawierających opioidy, o zmodyfikowanym uwalnianiu. Jednakże, pacjentów tych należy monitorować w kierunku objawów nieprawidłowego stosowania, nadużywania lub uzależnienia.

Fentanyl może być nadużywany w podobny sposób, jak inne opioidy. Nadużywanie lub zamierzone nieprawidłowe stosowanie produktu leczniczego Fentagesic może spowodować przedawkowanie i (lub) zgon.

Wzrost ciśnienia śródczaszkowego
Fentanyl w postaci systemu transdermalnego powinien być stosowany z ostrożnością u pacjentów, którzy mogą być szczególnie wrażliwi na śródczaszkowe efekty retencji CO_2, tj. u pacjentów ze zwiększonym ciśnieniem śródczaszkowym, utratą przytomności lub śpiączką.
Produkt leczniczy Fentagesic należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których stwierdzono guza mózgu.

Choroby serca
Opioidy mogą powodować hipotonię, szczególnie u pacjentów z ostrą hipowolemią. W związku z tym, należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z hipotonią i (lub) hipowolemią. Przed rozpoczęciem terapii fentanylem w postaci systemów transdermalnych należy wyrównać hipotonię z objawami i (lub) hipowolemię.
Fentanyl może wywołać bradykardię. Dlatego produkt leczniczy Fentagesic powinien być stosowany z ostrożnością u pacjentów z bradyarytmią.

Zaburzenia czynności wątroby
Fentanyl jest metabolizowany w wątrobie do nieaktywnych metabolitów, dlatego u pacjentów z chorobami wątroby eliminacja leku może być opóźniona. Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby powinni być poddani wnikliwej obserwacji, a stosowana u nich dawka fentanylu w razie konieczności zmniejszona (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek
Mniej niż 10% dawki fentanylu jest wydalane w postaci niezmienionej przez nerki i w przeciwieństwie do morfiny, nie są znane aktywne metabolity fentanylu wydalane przez nerki. Dane uzyskane w badaniach z zastosowaniem fentanylu podawanego dożylnie u pacjentów z niewydolnością nerek wskazują na to, że objętość dystrybucji fentanylu może zmienić się pod wpływem dializy, co może wpływać na stężenia w surowicy krwi. Jeśli pacjenci z zaburzoną czynnością nerek otrzymują fentanyl transdermalnie, powinni być uważnie obserwowani w kierunku wystąpienia objawów wynikających z działania toksycznego fentanylu, a stosowana u nich dawka w razie konieczności zmniejszona (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z gorączką lub narażeni na zewnętrzne źródła ciepła
Model farmakokinetyczny wskazuje, że stężenia fentanylu w surowicy krwi mogą zwiększać się o około jedną trzecią, kiedy temperatura skóry zwiększa się do 40° C. Dlatego pacjentów z gorączką należy monitorować w kierunku działań niepożądanych opioidów a w razie potrzeby należy skorygować dawkę produktu leczniczego Fentagesic.
Istnieje możliwość zwiększenia uwalniania fentanylu z systemu transdermalnego w zależności od temperatury ciała, prowadzącego do przedawkowania i zgonu. Badania z zakresu farmakologii klinicznej przeprowadzone z udziałem zdrowych osób dorosłych wykazały, że zastosowanie ciepła na obszarze, na którym założono system transdermalny Fentagesic spowodowało zwiększenie średnich wartości AUC fentanylu o 120% i C_{max} o 61%.
Wszystkim pacjentom należy zalecać, żeby unikali ekspozycji obszaru, na którym założono system transdermalny Fentagesic na bezpośrednie zewnętrzne źródła ciepła, takie jak poduszki ogrzewające, koce elektryczne, ogrzewane łóżka wodne, lampy nagrzewające lub solarium, intensywne opalanie się, butelki z gorącą wodą, długotrwała gorąca kąpiel, sauna i jacuzzi z gorącą wodą.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi
Interakcje z inhibitorami CYP3A4:
Równoczesne stosowanie produktu leczniczego Fentagesic z inhibitorami cytochromu P450 3A4 (CYP3A4) (np. ritonawir, ketokonazol, itrakonazol, troleandomycyna, klarytromycyna, nelfinawir, nefazodon, werapamil, diltiazem i amiodaron) może powodować zwiększenie stężeń fentanylu w osoczu krwi, które może zwiększać lub wydłużać zarówno działanie terapeutyczne, jak i działania niepożądane oraz może powodować poważną depresję oddechową. W takie sytuacji

konieczna jest szczególna opieka nad pacjentem i jego obserwacja. Nie zaleca się równoczesnego stosowania fentanylu drogą przezskórną i inhibitorów CYP3A4, chyba że pacjent jest ściśle monitorowany. Pacjentów, szczególnie przyjmujących produkt leczniczy Fentagesic i inhibitory CYP3A4, należy monitorować w kierunku objawów depresji oddechowej a w razie potrzeby należy skorygować dawkę.

Pacjenci w podeszłym wieku
Dane z badań z zastosowaniem fentanylu dożylnie u pacjentów w podeszłym wieku wskazują na możliwość zmniejszenia klirensu i przedłużenia okresu półtrwania. Pacjenci w podeszłym wieku mogą być bardziej wrażliwi na lek niż pacjenci młodsi. Jednakże, badania z zastosowaniem leku Fentagesic u osób w podeszłym wieku wykazały, że właściwości farmakokinetyczne fentanylu nie różnią się istotnie od właściwości farmakokinetycznych tego leku u pacjentów młodych, choć stężenia fentanylu w osoczu wykazywały tendencję do zwiększenia.
Pacjenci w wieku podeszłym lub wyniszczeni powinni być obserwowani ze szczególną uwagą pod kątem wystąpienia objawów toksycznych, a dawka fentanylu powinna zostać w razie konieczności zmniejszona (patrz punkt 5.2).
Dzieci
Produkt leczniczy Fentagesic nie powinien być podawany dzieciom, **u których nie stosowano dotychczas leków opioidowych** (patrz punkt 4.2). Ryzyko wystąpienia ciężkiej, zagrażającej życiu hipowentylacji występuje niezależnie od dawki produktu leczniczego Fentagesic w postaci systemu transdermalnego (zob. Tabele 1 i 2 w punkcie 4.2).

Nie przeprowadzono badań dotyczących zastosowania leku Fentagesic w grupie dzieci poniżej 2. roku życia. Fentagesic może być stosowany wyłącznie u dzieci tolerujących opioidy w wieku 2 lat lub więcej (patrz punkt 4.2). Fentanyl w postaci systemu transdermalnego nie powinien być stosowany u niemowląt i dzieci poniżej 2. roku życia.

Aby nie dopuścić do przypadkowego połknięcia produktu leczniczego przez dziecko, podczas doboru miejsca nałożenia produktu Fentagesic należy zachować ostrożność (patrz punkt 4.2) i dokładnie obserwować przyleganie plastra.

Karmienie piersią
Fentanyl jest wydzielany do mleka kobiecego i dlatego należy przerwać karmienie piersią podczas stosowania produktu leczniczego Fentagesic (patrz także punkt 4.6).

Pacjenci z miastenią
Mogą wystąpić niepadaczkowe reakcje miokloniczne. Należy zachować ostrożność w czasie stosowania u pacjentów z *myasthenia gravis*.

Równoczesne stosowanie mieszanych agonistów/antagonistów
Nie zaleca się równoczesnego stosowania buprenorfiny, nalbufiny lub pentazocyny (patrz także punkt 4.5).

Zużyte systemy transdermalne
Duża ilość fentanylu pozostaje w systemie transdermalnym nawet po jego zużyciu. Dlatego po użyciu systemy należy delikatnie składać na pół, stroną klejącą się do środka, w taki sposób, żeby klej nie był dostępny na zewnątrz. Następnie należy je bezpiecznie zniszczyć w miejscu niedostępnym dla dzieci, zgodnie z instrukcją w opakowaniu.

Stosowanie fentanylu w postaci systemu transdermalnego może być przyczyną dodatniego testu na obecność substancji dopingujących. Stosowanie fentanylu w postaci systemu transdermalnego jako środka dopingującego może być niebezpieczne dla zdrowia.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Należy unikać jednoczesnego stosowania z pochodnymi kwasu barbiturowego, ponieważ mogą one nasilić depresyjny wpływ fentanylu na układ oddechowy.

Nie zaleca się równoczesnego stosowania buprenorfiny, nalbufiny lub pentazocyny. Mają one duże powinowactwo do receptorów opioidowych z względnie małą wewnętrzną aktywnością. Dlatego działają częściowo antagonistycznie w stosunku do efektu przeciwbólowego fentanylu i wywołują objawy odstawienia u pacjentów wymagających przyjmowania opioidów.

Jednoczesne stosowanie z innymi lekami działającymi hamująco na ośrodkowy układ nerwowy (OUN) może prowadzić do addytywnego działania hamującego, hipowentylacji, niedociśnienia, głębokiego uspokojenia śpiączki a nawet zgonu. Do wspomnianych powyżej leków działających hamująco na OUN należą:
- opioidy,
- produkty lecznicze o działaniu sedatywnym,
- nasenne produkty lecznicze,
- środki do znieczulenia ogólnego,
- pochodne fenotiazyny,
- uspokajające produkty lecznicze,
- środki zwiotczające mięśnie,
- przeciwhistaminowe produkty lecznicze o działaniu sedatywnym,
- napoje alkoholowe.

Dlatego, jednoczesne stosowanie powyżej wymienionych produktów leczniczych i substancji czynnych z produktem leczniczym Fentagesic wymaga szczególnej opieki i obserwowania pacjenta.

Inhibitory monoaminooksydazy
Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Fentagesic u pacjentów, którzy wymagają równoczesnego podawania inhibitora monoaminooksydazy (MAO). Zgłaszano poważne i nieprzewidywalne interakcje inhibitorów monoaminooksydazy, w tym nasilenie efektów opioidów albo efektów serotoninergicznych. Dlatego też fentanyl nie powinien być stosowany w ciągu 14 dni po zakończeniu leczenia inhibitorami MAO.

Fentanyl, jako substancja czynna o dużym klirensie, jest szybko i wydajnie metabolizowany głównie przez CYP3A4.

Równoczesne stosowanie fentanylu w postaci systemu transdermalnego z inhibitorami cytochromu P450 3A4 (CYP3A4) (np. ritonawir, ketokonazol, itrakonazol, flukonazol, worikonazol, troleandomycyna, klarytromycyna, nelfinawir, nefazodon, werapamil, diltiazem i amiodaron) może spowodować zwiększenie stężeń fentanylu w osoczu krwi, co z kolei może nasilać lub wydłużać działanie terapeutyczne i działania niepożądane. Może to spowodować poważną depresję oddechową. W tej sytuacji konieczna jest szczególna opieka nad pacjentem i jego obserwacja. Nie zaleca się równoczesnego stosowania inhibitorów CYP3A4 i fentanylu drogą przezskórną, chyba że pacjent jest ściśle monitorowany (patrz także punkt 4.4.). Itrakonazol (silny inhibitor CYP3A4) w dawce 200 mg na dobę, podawany doustnie przez 4 dni, nie miał znaczącego wpływu na właściwości farmakokinetyczne fentanylu podawanego dożylnie. W pojedynczych przypadkach obserwowano jednak wzrost stężenia fentanylu w osoczu. Stosowany doustnie ritonawir (jeden z najsilniejszym inhibitorów CYP3A4) zmniejszał klirens fentanylu stosowanego dożylnie o dwie trzecie i podwajał jego okres półtrwania. Jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów CYP3A4 (np. ritonawiru) z fentanylem stosowanym w postaci systemu transdermalnego może powodować wzrost stężenia fentanylu w osoczu. Może to nasilać lub przedłużać zarówno działanie lecznicze jak i działania niepożądane fentanylu, co może prowadzić do ciężkiej depresji oddechowej. W takich przypadkach należy zachować wzmożoną ostrożność i prowadzić obserwację pacjenta. Jednoczesne stosowanie ritonawiru lub innych silnych inhibitorów CYP3A4 i fentanylu w postaci systemu transdermalnego nie jest zalecane, chyba że pacjent jest uważnie obserwowany.

Równoczesne stosowanie mieszanych agonistów/antagonistów
Nie zaleca się równoczesnego stosowania buprenorfiny, nalbufiny lub pentazocyny. Mają one duże powinowactwo do receptorów opioidowych z względnie małą wewnętrzną aktywnością. Dlatego

działają częściowo antagonistycznie w stosunku do efektu przeciwbólowego fentanylu i wywołują objawy odstawienia u pacjentów wymagających przyjmowania opioidów (patrz także punkt 4.4).

4.6 Wpływ na ciążę, płodność i laktację

Ciąża
Bezpieczeństwo stosowania fentanylu w postaci systemów transdermalnych w okresie ciąży nie zostało ustalone. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Nie jest znane potencjalne zagrożenie dla człowieka.
W okresie ciąży fentanyl powinien być stosowany tylko w przypadku absolutnej konieczności. Długotrwałe stosowanie w okresie ciąży może spowodować objawy odstawienia u noworodka. Fentanyl nie powinien być stosowany w czasie porodu (włącznie z cięciem cesarskim), ponieważ fentanyl przenika przez barierę łożyska i może spowodować depresję oddechową u płodu i noworodka.

Karmienie piersią
Fentanyl jest wydzielany z mlekiem matki i może powodować sedację i depresję oddechową u karmionego piersią dziecka. Z tego względu nie należy karmić piersią w okresie stosowania produktu leczniczego Fentagesic i w ciągu 72 godzin od jego odstawienia (patrz także punkt 4.4).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania maszyn

Fentagesic wywiera znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania maszyn, ponieważ zaburza zdolność psychiczną i (lub) fizyczną niezbędną do wykonywania niebezpiecznych czynności. Należy się tego spodziewać szczególnie na początku leczenia, po zmianie dawki, a także przy jednoczesnym stosowaniu alkoholu lub środków uspokajających. Nie ma konieczności stosowania ograniczeń w zakresie prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn u pacjentów stabilnych, stosujących ustalone, dobrze tolerowane dawki. Jednak każdy pacjent zawsze powinien skonsultować z lekarzem, czy w jego konkretnym przypadku jest dopuszczalne prowadzenie pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Bezpieczeństwo stosowania fentanylu w postaci systemów transdermalnych badano z udziałem 1854 osób, które uczestniczyły w 11 badaniach klinicznych (badania z podwójnie ślepą próbą, z porównaniem fentanylu w postaci systemów transdermalnych względem placebo lub substancji czynnej i [lub] badania bez ślepej próby z podawaniem fentanylu w postaci systemów transdermalnych, bez grupy kontrolnej lub z grupą kontrolną przyjmującą substancję czynną). Ten produkt leczniczy stosowano w leczeniu bólu przewlekłego w przebiegu nowotworów złośliwych lub innych chorób. Uczestnicy badań przyjęli co najmniej 1 dawkę fentanylu w postaci systemów transdermalnych i na tej podstawie uzyskano dane o bezpieczeństwie stosowania. Połączone dane o bezpieczeństwie stosowania z wspomnianych badań wskazują, że najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: nudności (35,7% pacjentów), wymioty (23,2%), zaparcie (23,1%), senność (15,0%), zawroty głowy (13,1%) i ból głowy (11,8 %).

Poniżej wymieniono działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania fentanylu w postaci systemów transdermalnych we wspomnianych wyżej badaniach (w tym opisane powyżej), jak również zgłaszane po wprowadzenie produktu leczniczego na rynek.

Do opisania częstości występowania działań niepożądanych zastosowano wymienione poniżej kategorie.
Bardzo często (≥1/10)
Często (≥1/100 do <1/10)
Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)
Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)
Bardzo rzadko (<1/10 000)
Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Najcięższym działaniem niepożądanym fentanylu jest depresja oddechowa.

Klasyfikacja narządów i układów	**Działania niepożądane**					
	Kategoria częstości występowania					
	Bardzo często	**Często**	**Niezbyt często**	**Rzadko**	**Bardzo rzadko**	**Nie znana**
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość				Wstrząs anafilaktyczny, reakcja anafilaktyczna, reakcja anafilaktoidalna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Jadłowstręt				
Zaburzenia psychiczne		Bezsenność, depresja, lęk, stan splątania, omamy, działanie sedatywne, nerwowość, zmniejszenie apetytu	Pobudzenie, dezorientacja, nastrój euforii		Halucynacje, stany pobudzenia, osłabienie	
Zaburzenia układu nerwowego	Senność, zawroty głowy, ból głowy	Drżenie, parestezje, zaburzenia mowy	Niedoczulica, drgawki (w tym drgawki kloniczne i drgawki *grand mal*), niepamięć		Ataksja	
Zaburzenia oka		Zapalenie spojówek		Zwężenie źrenic, niedowidzenie		
Zaburzenia ucha i błędnika		Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego				
Zaburzenia serca		Kołatania, tachykardia	Bradykardia, sinica	Zaburzenia rytmu		
Zaburzenia naczyniowe		Nadciśnienie	Niedociśnienie	Rozszerzenie naczyń		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Duszność, ziewanie, zapalenie błony śluzowej nosa	Depresja oddechowa, zaburzenia oddychania	Bezdech, hipowentylacja	Bradypnoe	
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, wymioty, zaparcie	Biegunka, ból brzucha, ból nadbrzusza, niestrawność, suchość w ustach	Niedrożność jelit, czkawka	Stan przedniedrożnościowy jelit	Wzdęcie z bólem	

Klasyfikacja narządów i układów	Działania niepożądane					
	Kategoria częstości występowania					
	Bardzo często	**Często**	**Niezbyt często**	**Rzadko**	**Bardzo rzadko**	**Nie znana**
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Nadmierne pocenie się świąd, rumień*	Wyprysk, alergiczne zapalenie skóry, zaburzenia skóry, zapalenie skóry, kontaktowe zapalenie skóry			
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Kurcze mięśni	Drżenie mięśni			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zakażenie dróg moczowych	Zatrzymanie moczu			Skąpomocz, ból pęcherza moczowego	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Zaburzenia wzwodu, zaburzenia czynności seksualnych			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zmęczenie, obrzęk obwodowy, osłabienie, złe samopoczucie	Reakcja w miejscu założenia, dolegliwości przypominające grypę, uczucie zmiany temperatury ciała, nadwrażliwość w miejscu założenia, zespół odstawienia	Zapalenie skóry w miejscu założenia, wyprysk w miejscu założenia		

*Wysypka, rumień i świąd zwykle ustępują w ciągu jednego dnia po usunięciu systemu transdermalnego.

Inne działania niepożądane
Podczas stosowania fentanylu przez dłuższy czas może się rozwinąć tachyfilaksja oraz uzależnienie fizyczne i psychiczne, podobnie jak po stosowaniu innych opioidowych leków przeciwbólowych.

Po zmianie wcześniej stosowanego analgetyku opioidowego na Fentagesic lub po nagłym przerwaniu leczenia mogą wystąpić objawy zespołu odstawienia opioidów (takie, jak nudności, wymioty, biegunka, lęk i dreszcze) (patrz punkt 4.2). Bardzo rzadko zgłaszano wystąpienie zespołu odstawienia u noworodków, których matki przez długi okres przyjmowały produkt leczniczy Fentagesic podczas ciąży (patrz punkt 4.6).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi po podawaniu w zwykłych dawkach są senność, splątanie, nudności, wymioty i zaparcie. Pierwsze cztery z wymienionych objawów są przejściowe. W razie ich utrzymywania się należy poszukiwać przyczyny. Zaparcie nie ustępuje, jeżeli kontynuuje się leczenie. Wszystkich wymienionych działań niepożądanych można się spodziewać i należy je brać pod uwagę przy wyborze optymalnej terapii, szczególnie zaparcie. Często mogą być konieczne środki przeciwdziałające tym objawom (patrz punkt 4.8).

Dzieci i młodzież
Profil działań niepożądanych u dzieci i młodzieży leczonych produktem leczniczym Fentagesic jest podobny do tego, który obserwowany jest u dorosłych. W populacji dzieci nie zidentyfikowano ryzyka wystąpienia innych działań niepożądanych niż te, które wynikały z zastosowania opioidów w celu uśmierzenia bólu towarzyszącego ciężkiej chorobie. Nie wydaje się zatem, aby podczas stosowania leku Fentagesic zgodnie ze wskazówkami istniało jakiekolwiek ryzyko wystąpienia działań niepożądanych specyficzne dla populacji dzieci w wieku 2 lat. Bardzo częstymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi w badaniach klinicznych były gorączka, wymioty oraz nudności.

4.9 Przedawkowanie

Objawy
Objawy przedawkowania fentanylu są wynikiem nasilenia jego działań farmakologicznych i obejmują m.in. letarg, śpiączkę, depresję oddechową z oddechem Cheyne'a i Stokesa i (lub) sinicę. Najpoważniejszym objawem jest depresja oddechowa. Inne możliwe objawy to: hipotermia, zmniejszenie napięcia mięśniowego, bradykardia i niedociśnienie tętnicze. Objawami przedmiotowymi działania toksycznego są: głęboka sedacja, ataksja, zwężenie źrenic, drgawki i depresja oddechowa, która stanowi objaw główny.

Leczenie
W leczeniu depresji oddechowej należy natychmiast zastosować leczenie objawowe, w tym usunięcie systemu transdermalnego i fizyczne oraz werbalne pobudzanie pacjenta. Następnie można zastosować nalokson będący specyficznym antagonistą opioidowym.
U dorosłych zaleca się dożylne podanie chlorowodorku naloksonu w początkowej dawce od 0,4 do 2 mg. W razie konieczności podobną dawkę należy powtarzać co 2–3 minuty lub zastosować ciągły wlew dożylny w dawce 2 mg w 500 ml izotonicznego roztworu chlorku sodu (0,9%) lub 5% roztworu glukozy. Szybkość wlewu powinna być dostosowana do dawek podanych we wcześniejszych szybkich wstrzyknięciach dożylnych oraz do indywidualnej odpowiedzi klinicznej pacjenta. Jeżeli nie można wykorzystać drogi dożylnej, chlorowodorek naloksonu można również podawać domięśniowo lub podskórnie. Po podaniu domięśniowym lub podskórnym początek działania jest wolniejszy niż po podaniu dożylnym. Podanie domięśniowe zapewnia bardziej długotrwały efekt niż podanie dożylne. Depresja oddechowa będąca wynikiem przedawkowania może utrzymywać się dłużej niż działanie antagonisty opioidowego. Zniesienie działania środka narkotycznego może spowodować ostry ból i wyrzut katecholamin. Jeżeli stan kliniczny pacjenta tego wymaga, konieczne jest leczenie na oddziale intensywnej opieki.

Jeżeli wymaga tego stan kliniczny, należy odtworzyć i utrzymywać drożność dróg oddechowych pacjenta, ewentualnie z użyciem rurki ustno-gardłowej lub rurki dotchawiczej, jak również podawać tlen lub zastosować wspomagane lub kontrolowane oddychanie, według potrzeb. Należy zachować odpowiednią temperaturę ciała i podaż płynów.

W razie wystąpienia ciężkiego lub utrzymującego się niedociśnienia należy brać pod uwagę możliwość hipowolemii i zastosować odpowiednie płyny dożylnie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: opioidowe leki przeciwbólowe, pochodne fenylopiperydyny, kod ATC: N02AB03

Fentanyl jest opioidowym lekiem przeciwbólowym z powinowactwem głównie do receptorów μ. Jego głównymi działaniami farmakologicznymi są analgezja i sedacja. U pacjentów, którzy nie byli uprzednio leczeni opioidami, skuteczne działanie przeciwbólowe uzyskuje się przy stężeniach fentanylu w surowicy w zakresie 0,3–1,5 ng/ml. Częstość występowania działań niepożądanych zwiększa się, gdy stężenie w surowicy krwi przekracza 2 ng/ml.
Zarówno najmniejsze stężenie skuteczne, jak i stężenie wywołujące działania niepożądane wzrasta wraz z rozwojem tachyfilaksji. Rozwój tachyfilaksji wykazuje znaczną zmienność międzyosobniczą.

Dzieci i młodzież
Bezpieczeństwo transdermalnego systemu fentanylu oceniono w trzech otwartych badaniach klinicznych z udziałem 293 pacjentów z przewlekłym bólem, w wieku od 2. do 18. roku życia, z czego 66 było w wieku od 2. do 6. roku życia. W badaniach tych, dobowa dawka doustnej morfiny od 30 mg do 45 mg, została zastąpiona przez jeden system transdermalny fentanylu 12,5 μg/godz.. Dawkę początkową 25 mikrogramów na godzinę i większą zastosowano u 181 pacjentów, którzy uprzednio otrzymywali dobową dawkę opioidów co najmniej 45 mg morfiny podawanej doustnie.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po nałożeniu produktu leczniczego Fentagesic, fentanyl jest wchłaniany przez skórę w sposób ciągły przez 72 godziny. Dzięki zastosowaniu powierzchni polimerowej oraz przenikaniu fentanylu przez warstwy skóry, szybkość uwalniania leku utrzymuje się na względnie stałym poziomie.

Wchłanianie
Po pierwszym zastosowaniu produktu leczniczego Fentagesic, stężenie fentanylu w surowicy krwi stopniowo zwiększa się, stabilizując się po upływie 12 do 24 godzin i utrzymuje się na względnie stałym poziomie przez pozostałą część 72-godzinnego okresu stosowania. Uzyskane stężenia fentanylu w surowicy zależą od rozmiaru systemu transdermalnego. Przy drugiej 72-godzinnej aplikacji stężenie w surowicy osiąga stan stacjonarny, który utrzymuje się podczas stosowania kolejnych systemów transdermalnych o tym samym rozmiarze.

Dystrybucja
Wiązanie fentanylu z białkami osocza wynosi 84%.

Metabolizm
Fentanyl jest metabolizowany głównie w wątrobie przez CYP3A4. Główny metabolit, norfentanyl, jest nieaktywny.

Eliminacja
Po zaprzestaniu leczenia produktem leczniczym Fentagesic w postaci systemu transdermalnego, stężenie
fentanylu w surowicy stopniowo zmniejsza się, osiągając 50% wartości wyjściowej po 13–22 godzinach u dorosłych lub po 22–25 godzinach u dzieci. Utrzymujące się wchłanianie fentanylu ze skóry powoduje wolniejsze zmniejszanie się stężenia fentanylu w surowicy niż w przypadku wlewu dożylnego.

Około 75% fentanylu wydala się z moczem, głównie w postaci metabolitów, mniej niż 10% w postaci niezmienionej. Około 9% podanej dawki jest wykrywane w kale, głównie w postaci metabolitów.

Właściwości farmakokinetyczne w szczególnych grupach pacjentów
Po uwzględnieniu masy ciała, klirens (l/godz./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 leku u dzieci.

U pacjentów w podeszłym wieku oraz u osób w złym stanie ogólnym klirens fentanylu może być zmniejszony, co prowadzi do wydłużenia okresu półtrwania. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby klirens fentanylu może się zmieniać ze względu na zmiany dotyczące białek osocza i klirensu metabolicznego, co prowadzi do zwiększenia stężeń leku w surowicy (patrz punkty 4.2 i 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym i genotoksyczności nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.
Badania na zwierzętach wykazały zmniejszoną płodność i zwiększoną śmiertelność płodów u szczurów. Nie wykazano jednak działania teratogennego.
Nie przeprowadzono długotrwałych badań rakotwórczości.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Poliakrylan
kopolimer akrylanu 2-etyloheksylu, akrylanu 2-hydroksyetylu, akrylanu metylu (35,5:1:12)
Folia zewnętrzna PP 40 µm
NNA 40 µm; oznakowana niebieskim tuszem
Warstwa zabezpieczająca
silikonowany politereftalan etylenu PET 100 µm

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

36 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Każdy system transdermalny jest opakowany w osobną saszetkę: papier/LDPE/Aluminium/Surlyn Coex, w tekturowym pudełku.

Opakowanie zawiera 3 systemy transdermalne.
Opakowanie zawiera 5 systemów transdermalnych.
Opakowanie zawiera 10 systemów transdermalnych.
Opakowanie zawiera 20 systemów transdermalnych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Nawet po zużyciu w systemach transdermalnych pozostaje duża ilość fentanylu. Zużyte systemy transdermalne należy złożyć warstwą przylepną do wewnątrz i wyrzucić lub, jeśli to możliwe, zwrócić do apteki. Niewykorzystany produkt leczniczy należy wyrzucić lub zwrócić do apteki.

7 PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.,
ul. Emilii Plater 53,
00-113 Warszawa

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

12548 – 25 µg/h, 12549 – 50 µg/h, 12550 – 75 µg/h, 12551 – 100 µg/h

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 grudnia 2006
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 02 lipca 2007

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO