

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fenta MX 37,5	37,5 mikrogramów/godzinę, system transdermalny
Fenta MX 150	150 mikrogramów/godzinę, system transdermalny

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Fenta MX 37,5

Jeden system transdermalny uwalnia 37,5 mikrogramów fentanylu na godzinę. Jeden system transdermalny o powierzchni 15,75 cm² zawiera 8,66 mg fentanylu (*Fentanylum*).

Fenta MX 150

Jeden system transdermalny uwalnia 150 mikrogramów fentanylu na godzinę. Jeden system transdermalny o powierzchni 63 cm² zawiera 34,65 mg fentanylu (*Fentanylum*).

Substancja pomocnicza: olej sojowy oczyszczony

Fenta MX 37,5: 8,66 mg

Fenta MX 150: 34,65 mg

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

System transdermalny

Przezroczysty, zaokrąglony, podłużny system transdermalny z niebieskim nadrukiem „fentanyl 37,5 µg/h” lub „fentanyl 150 µg/h” na folii zewnętrznej.

System transdermalny składa się z warstwy ochronnej (którą należy usunąć przed użyciem) i dwóch warstw czynnościowych: jednej samoprzylepnej warstwy matrycowej zawierającej fentanyl i warstwy zewnętrznej, nieprzepuszczalnej dla wody.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Ciężki, przewlekły ból, który może być odpowiednio kontrolowany wyłącznie za pomocą opioidowych leków przeciwbólowych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Systemy transdermalne Fenta MX uwalniają fentanyl przez 72 godziny.

Dawkowanie ustala się indywidualnie dla każdego pacjenta na podstawie wcześniejszego stosowania przez niego opioidów i z uwzględnieniem:

- możliwości rozwoju tolerancji,
- ogólnego stanu zdrowia pacjenta, jego stanu klinicznego,
- ciężkości choroby.

Wymaganą dawkę fentanylu należy dostosować indywidualnie i regularnie ją weryfikować po każdym zastosowaniu.

Pacjenci, którzy otrzymują leki opioidowe po raz pierwszy

U pacjentów, którzy wcześniej nie otrzymywali silnych opioidów, dawka początkowa nie powinna być większa niż 12,5 do 25 mikrogramów/godzinę.

Nie zaleca się rozpoczynania leczenia opioidami z użyciem systemów transdermalnych z fentanylem u bardzo starych lub osłabionych pacjentów ze względu na ich znaną wrażliwość na opioidy. W takich przypadkach preferowane jest rozpoczęcie leczenia od małych dawek preparatów morfiny o natychmiastowym uwalnianiu i przepisanie systemów transdermalnych z fentanylem po ustaleniu optymalnej dawki.

Zmiana z innych leków opioidowych

W przypadku zmiany opioidów podawanych doustnie lub pozajelitowo na leczenie fentanylem, dawkę początkową należy wyliczyć następująco:

1. Ustalić zapotrzebowanie pacjenta na leki przeciwbólowe w ciągu ostatnich 24 godzin.
2. Przeliczyć otrzymaną dawkę na równoważną przeciwbólowo dawkę doustną morfiny zgodnie z tabelą 1.
3. Odpowiednią dawkę fentanylu należy ustalić następująco:
 - a) posługując się tabelą 2 dla pacjentów, u których istnieje potrzeba rotacji opioidowej (współczynnik przeliczeniowy doustnej morfiny na przezskórny fentanyl równy 150:1),
 - b) stosując tabelę 3 dla pacjentów otrzymujących stałą i dobrze tolerowaną terapię opioidami (współczynnik przeliczeniowy doustnej morfiny na przezskórny fentanyl równy 100:1).

Tabela 1: Przeliczanie potencjału przeciwbólowego

Wszystkie dawki przedstawione w tabeli odpowiadają przeciwbólowemu działaniu 10 mg morfiny podanej pozajelitowo.

Substancja czynna	Dawka o równoważnym działaniu przeciwbólowym (mg)	
	domięśniowa	doustna
Morfina	10	30-40
Hydromorfon	1,5	7,5
Oksykodon	10-15	20-30
Metadon	10	20
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 produktu Fenta MX w oparciu o dobową dawkę doustnie podawanej morfiny (dla pacjentów, u których potrzebna jest rotacja opioidowa)

Doustne dawki morfiny (mg/24 h)	Dawka produktu Fenta MX (µg/h)
Dzieci*	
30-44	12,5
45-134	25
Dorośli	
<44	12,5
45-134	25
135-179	37,5
180-224	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

****** Przeliczenie dawek produktu Fenta MX większych niż 25 mikrogramów/godz. jest takie samo dla dorosłych i dla dzieci.

Tabela 3: Zalecane dawki początkowe produktu Fenta MX w oparciu o dobową dawkę doustnie podawanej morfiny (dla pacjentów otrzymujących stałe, dobrze tolerowane leczenie opioidami)

Doustne dawki morfiny (mg/24 h)	Dawka produktu Fenta MX (µg/h)
<60	12,5
60-89	25
90-119	37,5
120-149	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

Możliwe jest uzyskanie szybkości uwalniania fentanylu powyżej 100 mikrogramów/godzinę przez łączenie kilku systemów transdermalnych („plastrów”).

Początkowej oceny maksymalnego efektu przeciwbólowego produktu Fenta MX można dokonać nie wcześniej niż po 24 godzinach noszenia plastra. Jest to spowodowane stopniowym zwiększaniem się stężenia fentanylu w surowicy w ciągu pierwszych 24 godzin po naklejeniu.

W ciągu pierwszych 12 godzin od zmiany na produkt Fenta MX pacjent w dalszym ciągu otrzymuje poprzedni lek przeciwbólowy w dotychczasowej dawce, a przez następnych 12 godzin zależnie od potrzeby.

Zwiększanie dawki i leczenie podtrzymujące

Plaster należy zmieniać co 72 godziny. Dawkę należy zwiększać indywidualnie aż do uzyskania działania przeciwbólowego. U pacjentów, którzy odczuwają znaczne zmniejszenie skuteczności w ciągu 48 do 72 godzin po nałożeniu plastra Fenta MX może być konieczna jego wymiana po 48 godzinach. Dawka 12,5 µg/godzinę jest odpowiednia do ustalania dawki w zakresie dawek mniejszych. Jeśli pod koniec stosowania pierwszego plastra skuteczność przeciwbólowa jest niewystarczająca, dawkę można zwiększyć po 3 dniach aż do osiągnięcia pożądanego działania u każdego pacjenta. Dalsze dostosowanie dawki należy zwykle przeprowadzać każdorazowo o 12,5 lub 25 µg/godzinę, z uwzględnieniem jednakże zapotrzebowania pacjenta na inne leki przeciwbólowe i nasilenia odczuwanego bólu. Pacjenci mogą wymagać okresowego podawania dodatkowych dawek krótko działającego leku przeciwbólowego (np. morfiny) w celu opanowania

bólu przebijającego. Jeżeli dawka fentanylu w postaci systemu transdermalnego przekroczy 300 µg/godzinę, należy rozważyć zastosowanie dodatkowych lub alternatywnych metod leczenia bólu, albo podanie opioidów inną drogą.

Opisywano występowanie objawów odstawiennych po zmianie długotrwałego leczenia morfiną na przezskórną terapię fentanylem, pomimo uzyskania wystarczającego działania przeciwbólowego. W przypadku wystąpienia takich objawów zaleca się zastosowanie małych dawek krótko działającego preparatu morfiny.

Zmiana lub przerwanie leczenia

Jeżeli konieczne jest przerwanie stosowania plastrów, każda zmiana na inny lek opioidowy powinna przebiegać stopniowo, na początku od małej dawki, którą zwiększa się powoli. Spowodowane jest to stopniowym zmniejszaniem stężenia fentanylu po usunięciu plastra: po 17 godzinach stężenie fentanylu w surowicy zmniejsza się o 50% (patrz punkt 5.2). Ogólną zasadą jest, że opioidowe leki przeciwbólowe należy odstawiać stopniowo w celu uniknięcia objawów abstynencyjnych (takich jak nudności, wymioty, biegunka, lęk i drżenie mięśniowe).

Tabeli 2 i 3 nie należy stosować do zmiany fentanylu w postaci przezskórnej na leczenie morfiną.

Dzieci

Produktu Fenta MX nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Plastry z fentanylem należy stosować jedynie u pacjentów tolerujących opioidy (w wieku od 2 do 16 lat), którzy otrzymują już równoważniki co najmniej 30 mg doustnej morfiny na dobę. W celu zmiany doustnych lub pozajelitowych opioidów na produkt Fenta MX u dzieci, należy posłużyć się tabelami 1 i 2.

Obecnie dostępna jest ograniczona ilość informacji pochodzących z badań klinicznych na temat dzieci, które otrzymują ponad 90 mg doustnej morfiny na dobę. W badaniach z udziałem dzieci wymaganą dawkę fentanylu w plastrze obliczano ostrożnie: 30 mg do 45 mg doustnej morfiny na dobę lub odpowiadająca jej dawka opioidu była zastępowana przez jeden plaster Fenta MX, uwalniający 12,5 mikrogramów na godzinę. Należy zauważyć, że taki schemat zmiany u dzieci ma zastosowanie wyłącznie do zmiany doustnej morfiny (lub jej ekwiwalentu) na plastry Fenta MX. Nie można go natomiast zastosować do zmiany plastrów Fenta MX na inne opioidy ze względu na możliwość przedawkowania.

Działanie przeciwbólowe pierwszej dawki plastra Fenta MX nie będzie optymalne przez pierwsze 24 godziny. Z tego względu podczas pierwszych 12 godzin po zmianie na plaster Fenta MX pacjent powinien otrzymywać normalną dawkę poprzednio stosowanego leku przeciwbólowego. W trakcie następnych 12 godzin jego dawkę należy ustalać na podstawie klinicznej potrzeby.

Ze względu na to, że największe stężenie fentanylu występuje po upływie 12 do 24 godzin leczenia, przez co najmniej 48 godzin po rozpoczęciu leczenia produktem Fenta MX lub zwiększeniu dawki zaleca się monitorowanie dziecka pod kątem wystąpienia działań niepożądanych, które mogą obejmować hipowentylację (patrz również punkt 4.4).

Zwiększanie dawki i leczenie podtrzymujące

Jeśli działanie przeciwbólowe produktu Fenta MX jest niewystarczające, należy podać uzupełniająco morfinę lub inny krótkodziałający lek opioidowy. Zależnie od potrzeby zastosowania dodatkowego leku przeciwbólowego i od nasilenia bólu u dziecka, można podjąć decyzję o zastosowaniu większej ilości plastrów. W celu dostosowania dawki należy stosować przyrosty o 12,5 mikrogramów na godzinę.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Pacjentów w podeszłym wieku należy uważnie obserwować i w razie konieczności zmniejszyć dawkę (patrz punkt 4.4).

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i nerek

Pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek należy uważnie obserwować i w razie konieczności zmniejszyć dawkę (patrz punkt 4.4).

Sposób stosowania

Podanie przezskórne.

Bezpośrednio po wyjściu z opakowania i usunięciu warstwy ochronnej plaster nakleja się na nieowłosioną powierzchnię skóry na tułowie (klatka piersiowa, plecy, kończyna górna, górna część ramienia).

Dotyczy stosowania u dzieci: Brak dostępnych danych na temat bezpieczeństwa stosowania i farmakokinetyki dla innych miejsc aplikacji plastra.

U małych dzieci preferowanym miejscem naklejenia plastra jest górna część pleców, aby jak najbardziej zmniejszyć możliwość usunięcia plastra przez dziecko.

W celu usunięcia włosów ze skóry należy użyć nożyczek, a nie maszynki do golenia.

Przed użyciem plastra skórę należy dokładnie umyć czystą wodą (bez środków myjących) i dokładnie osuszyć, a następnie nałożyć plaster, lekko przyciskając go dłonią przez około 30 sekund. Skóra w miejscu nałożenia powinna być wolna od mikrourazów (np. spowodowanych napromieniowaniem lub goleniem) i podrażnień.

Ponieważ system transdermalny zabezpieczony jest z zewnętrznej strony folią wodoodporną, może pozostawać naklejony podczas kąpieli pod prysznicem.

W przypadku zwiększania dawki leku może dojść do sytuacji, w której na skórze zabraknie miejsca na przyklejenie kolejnych plastrów.

Plaster należy zmienić po 72 godzinach. W pojedynczych przypadkach, gdy konieczna jest wcześniejsza jego zmiana, nie należy tego robić przed upływem 48 godzin, gdyż w przeciwnym razie może zwiększyć się średnie stężenie fentanylu we krwi. Nowy plaster należy zawsze umieszczać w innym miejscu niż poprzedni. To samo miejsce można ponownie wykorzystać dopiero po upływie co najmniej 7 dni. Działanie przeciwbólowe może utrzymywać się jeszcze przez jakiś czas po usunięciu plastra.

Jeśli po usunięciu systemu transdermalnego pozostaną na skórze jego resztki, można je zmyć mydłem z dużą ilością wody. W żadnym wypadku nie należy stosować w tym celu alkoholu lub innych rozpuszczalników, gdyż mogą one przenikać w głąb skóry pod wpływem działania systemu transdermalnego.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, kalafonię uwodorowaną, soję, orzeszki ziemne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Ból ostry lub pooperacyjny ze względu na brak możliwości dostosowania dawki w krótkim czasie.
- Ciężkie zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt można stosować tylko w ramach zintegrowanego programu leczenia bólu w przypadkach, gdy przeprowadzona została odpowiednia ocena stanu pacjenta pod względem medycznym, społecznym i psychologicznym.

Leczenie produktem Fenta MX może być rozpoczęte wyłącznie przez doświadczonego lekarza, znającego farmakokinetykę fentanylu w postaci systemu transdermalnego i ryzyko ciężkiej hipowentylacji.

Po wystąpieniu poważnego działania niepożądanego pacjenta należy obserwować przez 24 godziny po usunięciu plastra ze względu na długość okresu półtrwania fentanylu (patrz punkt 5.2).

W przypadku przewlekłego, nie nowotworowego bólu bardziej wskazane może być rozpoczęcie leczenia silnymi opioidami o natychmiastowym uwalnianiu (np. morfiną) i przepisanie fentanylu w plastrach po ustaleniu skuteczności i optymalnej dawki silnego opioidu.

Plastrów nie należy przecinać ze względu na brak dostępnych informacji dotyczących jakości, skuteczności i bezpieczeństwa stosowania podzielonych plastrów.

Jeśli konieczne jest zastosowanie dawek odpowiadających dawce morfiny większej niż 500 mg, należy ponownie ocenić leczenie opioidami.

Najczęściej występującym działaniem niepożądanym po zastosowaniu zwykle stosowanych dawek są senność, splątanie, nudności, wymioty i zaparcie. Pierwsze z nich są przemijające, a w razie utrzymywania się objawów należy zbadać ich przyczynę. Z drugiej strony zaparcie nie ustępuje w trakcie dalszego leczenia. Można spodziewać się wystąpienia wszystkich z wymienionych działań i z tego względu należy je uwzględnić w celu zoptymalizowania leczenia. Dotyczy to zwłaszcza zaparcia. Często może być wymagane odpowiednie leczenie korygujące (patrz punkt 4.8).

Ból przebijający

Badania wykazały, że niemal wszyscy pacjenci, pomimo leczenia plastrami fentanylu, wymagają dodatkowego leczenia silnym, szybko uwalnianym produktem leczniczym w celu zahamowania bólu przebijającego.

Depresja oddechowa

Podobnie jak w przypadku innych silnie działających opioidów, u niektórych pacjentów może występować depresja oddechowa po zastosowaniu preparatu Fenta MX. Pacjentów należy obserwować pod kątem występowania tego powikłania. Depresja oddechowa może się utrzymywać po usunięciu plastra. Częstość występowania depresji oddechowej zwiększa się wraz ze zwiększeniem dawki. Substancje czynne działające na OUN mogą pogłębiać depresję oddechową (patrz punkt 4.5). U pacjentów z istniejącą depresją oddechową fentanyl można stosować tylko z zachowaniem ostrożności i w zmniejszonej dawce.

Przewlekłe choroby płuc

U pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc lub innymi chorobami układu oddechowego fentanyl może spowodować cięższe działania niepożądane, takie jak zmniejszenie napędu oddechowego i zwiększenie oporu w drogach oddechowych.

Lekozależność

Powtarzane stosowanie opioidów może spowodować rozwój tolerancji oraz uzależnienia fizycznego i psychicznego, ale rzadko dotyczy leczenia bólu nowotworowego.

Zwiększone ciśnienie śródczaszkowe

Fentanyl należy stosować ostrożnie u pacjentów, którzy mogą być szczególnie wrażliwi na wpływ retencji dwutlenku węgla, np. u pacjentów z cechami zwiększonego ciśnienia śródczaszkowego, z zaburzeniami świadomości lub śpiączką.

Choroby serca

Opioidy mogą powodować niedociśnienie tętnicze, zwłaszcza u pacjentów z hipowolemią. Z tego względu należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z niedociśnieniem tętniczym i (lub) pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową. Fentanyl może powodować bradykardię, dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Fenta MX u pacjentów z bradyarytmią.

Zaburzenia czynności wątroby

Fentanyl ulega przemianie w wątrobie do nieczynnych metabolitów, dlatego jego eliminacja u pacjentów z chorobami wątroby może być opóźniona. Pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy uważnie obserwować i w razie konieczności zmniejszyć dawkę.

Zaburzenia czynności nerek

Mniej niż 10% fentanylu jest wydalone w niezmienionej postaci przez nerki. W przeciwieństwie do morfiny, nieznane są czynne metabolity fentanylu, wydane drogą nerkową. Dane uzyskane po podaniu dożylnym fentanylu pacjentom z niewydolnością nerek sugerują, że dializoterapia może zmieniać objętość dystrybucji fentanylu. Może to wpływać na stężenia fentanylu w surowicy. Pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, którzy otrzymują preparat Fenta MX, należy dokładnie obserwować pod kątem występowania działań toksycznych fentanylu i w razie konieczności zmniejszyć dawkę.

Pacjenci gorączkujący / zewnętrzne źródła ciepła

Znaczne zwiększenie ciepłoty ciała może zwiększyć uwalnianie fentanylu z plastra. Z tego względu pacjentów gorączkujących należy obserwować, czy nie występują u nich działania niepożądane charakterystyczne dla opioidów. a w razie potrzeby dostosować dawkę fentanylu (patrz punkt 4.2). Miejsca, w którym naklejono plaster, nie należy narażać na działanie zewnętrznych źródeł ciepła (takich jak sauna).

Pacjenci w podeszłym wieku

Badania, w których fentanyl podawano dożylnie sugerują, że u pacjentów w podeszłym wieku klirens fentanylu może być zmniejszony, a okres półtrwania wydłużony. Ponadto pacjenci w podeszłym wieku mogą być bardziej wrażliwi na działanie substancji czynnej niż młodszy pacjenci. Jednak badania z zastosowaniem plastrów z fentanylem u pacjentów w podeszłym wieku nie wykazały znaczących różnic w farmakokinetyce fentanylu w porównaniu do młodych pacjentów, choć obserwowano u nich tendencję do większego stężenia fentanylu w surowicy. Pacjentów w podeszłym wieku lub wyniszczonych należy ściśle obserwować i w razie konieczności zmniejszyć dawkę fentanylu.

Dzieci

Nie należy stosować produktu Fenta MX u dzieci, które nie zetknęły się jeszcze z lekami opioidowymi (patrz punkt 4.2). Istnieje u nich możliwość ciężkiej lub zagrażającej życiu hipowentylacji, niezależnie od zastosowanej w plastrze dawki fentanylu (patrz tabele 1 i 2 w punkcie 4.2).

Nie badano stosowania fentanylu podanego przezskórnie u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Plastry z fentanylem należy stosować jedynie u dzieci w wieku co najmniej 2 lat, które tolerują opioidy (patrz punkt 4.2). Produktu Fenta MX nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

U dzieci należy starannie wybierać miejsce naklejenia plastra z fentanylem, aby nie dopuścić do jego przypadkowego zjedzenia przez dziecko (patrz punkt 4.2). Należy również uważnie kontrolować przyleganie plastra do skóry.

Pacjenci z miastenią

Mogą występować reakcje mio(kloniczne) o charakterze niepadaczkowym. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z miastenią.

Produkt Fenta MX wolno stosować przezskórnie tylko u osoby, dla której został on przepisany. W pojedynczych przypadkach zdarzało się, że plaster przylepiał się do skóry innej osoby po bliskim kontakcie fizycznym. W takich sytuacjach plaster należy niezwłocznie usunąć.

Instrukcja usuwania systemów transdermalnych, patrz punkt 6.6.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Należy unikać jednoczesnego stosowania pochodnych kwasu barbiturowego, gdyż mogą one nasilać hamujące działanie fentanylu na ośrodek oddechowy.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z buprenorfiną, nalbufiną lub pentazocyną. Mają one duże powinowactwo do receptorów opioidowych ze względnie małą aktywnością wewnętrzną, dlatego antagonizują one przeciwbólowe działanie fentanylu i mogą wywołać objawy odstawienia u osób uzależnionych od opioidów (patrz również punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie innych leków o działaniu depresyjnym na OUN może powodować sumowanie się działań hamujących w postaci hipowentylacji, niedociśnienia tętniczego, głębokiej sedacji lub śpiączki. Do leków tych należą:

- opioidy
- anksjolityki i leki uspokajające
- leki nasenne
- leki stosowane do znieczulenia ogólnego
- pochodne fenotiazyny
- leki zmniejszające napięcie mięśni szkieletowych
- leki przeciwhistaminowe o działaniu sedatywnym
- napoje alkoholowe

Dlatego w przypadku stosowania wymienionych produktów leczniczych i substancji czynnych w skojarzeniu z fentanylem konieczna jest obserwacja stanu pacjenta.

Istnieją doniesienia, że inhibitory MAO zwiększają działanie narkotycznych leków przeciwbólowych, zwłaszcza u pacjentów z niewydolnością serca. Dlatego fentanylu nie należy stosować przed upływem 14 dni od zaprzestania leczenia inhibitorami MAO.

Fentanyl jest substancją czynną o dużym klirensie, szybko i w znacznym stopniu metabolizowaną głównie przez CYP3A4.

Itrakonazol (silny inhibitor CYP3A4) w dawce 200 mg/dobę, podawany doustnie przez cztery dni nie wywierał istotnego wpływu na farmakokinetykę fentanylu podawanego dożylnie.

U pojedynczych osób obserwowano jednak zwiększone stężenia leku w osoczu. Doustne podanie rytonawiru (jednego z najsilniejszych inhibitorów CYP3A4) zmniejszało klirens fentanylu podawanego dożylnie o $\frac{2}{3}$ i dwukrotnie wydłużało okres półtrwania. Jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów CYP3A4 (np. rytonawiru, ketokonazolu, itrakonazolu, niektórych antybiotyków makrolidowych) i fentanylu w postaci systemów transdermalnych może powodować zwiększenie stężenia fentanylu w osoczu. Może to nasilać lub przedłużać zarówno działania terapeutyczne, jak i reakcje niepożądane z możliwością wystąpienia ciężkiej depresji oddechowej. W takich przypadkach należy zapewnić staranną opiekę i ścisłą obserwację stanu pacjenta. Nie zaleca się skojarzonego stosowania rytonawiru lub innych silnych inhibitorów CYP3A4 z fentanylem w postaci przezskórnej, chyba że pacjent pozostaje pod ścisłą obserwacją.

4.6 Ciąża i laktacja

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania fentanylu w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla ludzi nie jest znane.

Fentanyl można stosować w okresie ciąży jedynie w razie bezwzględnej konieczności.

Długotrwałe leczenie w czasie ciąży może wywołać objawy odstawienne u noworodka.

Fentanylem nie wolno stosować w czasie porodu (także drogą cięcia cesarskiego), gdyż lek przenika przez łożysko i może wywołać depresję oddechową u płodu lub noworodka.

Fentanyl przenika do mleka kobiecego i może powodować sedację i depresję oddechową u niemowlęcia karmionego piersią. Dlatego karmienie piersią należy przerwać na czas leczenia i można je podjąć ponownie nie wcześniej niż po upływie 72 godzin po usunięciu plastra z fentanylem.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu

Fentanyl ma znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu. Takiego działania należy spodziewać się zwłaszcza na początku leczenia, przy każdej zmianie dawkowania oraz w przypadku stosowania w skojarzeniu z alkoholem lub lekami uspokajającymi. U pacjentów otrzymujących konkretną, stałą dawkę, ograniczenia dotyczące prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn mogą nie być konieczne. Z tego względu pacjenci powinni skonsultować się z lekarzem w celu ustalenia, czy w ich przypadku prowadzenie pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu jest dozwolone.

4.8 Działania niepożądane

Profil działań niepożądanych u dzieci i młodzieży leczonych fentanylem w postaci przeskórnej był zbliżony do obserwowanego u dorosłych. Nie określono ryzyka dla populacji dziecięcej poza tym, które wiąże się ze stosowaniem opioidów w łagodzeniu bólu w przebiegu ciężkich chorób. Nie wydaje się również, aby istniało jakiekolwiek szczególne dla dzieci zagrożenie związane ze zgodnym z zaleceniami stosowaniem systemów transdermalnych z fentanylem nawet u dzieci w wieku 2 lat. W badaniach klinicznych z udziałem dzieci bardzo często zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były gorączka, wymioty i nudności.

W opisie działań niepożądanych zastosowano następującą konwencję dotyczącą częstości:

Bardzo często: $\geq 1/10$

Często: $\geq 1/100$ - $< 1/10$

Niezbyt często: $\geq 1/1000$ - $< 1/100$

Rzadko: $\geq 1/10\,000$ - $< 1/1000$

Bardzo rzadko: $< 1/10000$

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Najpoważniejszym działaniem niepożądanym fentanyle jest depresja oddechowa.

Zaburzenia serca

Niezbyt często: tachykardia, bradykardia

Rzadko: zaburzenia rytmu serca

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: bóle głowy, zawroty głowy

Niezbyt często: drżenie, parestezje, zaburzenia mowy

Bardzo rzadko: ataksja, napady drgawkowe (w tym napady kloniczne i typu grand mal)

Zaburzenia oka

Bardzo rzadko: niedowidzenie

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: suchota błony śluzowej jamy ustnej, niestrawność

Niezbyt często: biegunka

Rzadko: czkawka

Bardzo rzadko: bolesne wzdęcia, niedrożność jelit

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: zatrzymanie moczu

Bardzo rzadko: ból pęcherza moczowego, skąpomocz

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo często: pocenie się, świąd

Często: reakcje skórne w miejscu nałożenia plastra

Niezbyt często: wysypka, rumień

Wysypka, rumień i świąd najczęściej ustępują w ciągu jednej doby po usunięciu plastra.

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często: nadciśnienie lub niedociśnienie tętnicze

Rzadko: rozszerzenie naczyń

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Rzadko: obrzęk, uczucie chłodu

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: anafilaksja

Zaburzenia psychiczne

Bardzo często: senność.

Często: nadmierne uspokojenie, nerwowość, zmniejszenie łaknienia

Niezbyt często: euforia, niepamięć, bezsenność, omamy, pobudzenie

Bardzo rzadko: urojenia, stany podniecenia, osłabienie, depresja, lęk, splątanie, zaburzenia funkcji seksualnych, objawy odstawienia

Inne działania niepożądane

Częstość nieznana: Długotrwałe stosowanie fentanylu może prowadzić do rozwoju tolerancji oraz zależności fizycznej i psychicznej. Objawy odstawienne związane z opioidami (np. nudności, wymioty, biegunka, lęk i dreszcze) mogą występować u niektórych pacjentów po zmianie wcześniej stosowanego analgetyku opioidowego na fentanyl w postaci plastra przezskórnego lub po nagłym przerwaniu leczenia.

W bardzo rzadkich przypadkach olej sojowy oczyszczony może wywoływać reakcje alergiczne.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Objawy przedawkowania fentanylu są wynikiem nasilenia jego działania farmakologicznego (np. ospałość, śpiączka, depresja oddechowa z oddechem Cheyne-Stokesa i (lub) sinicą. Innymi objawami mogą być hipotermia, zmniejszone napięcie mięśniowe, bradykardia, niedociśnienie tętnicze. Do objawów zatrucia należy głęboka sedacja, ataksja, zwężenie źrenic, drgawki i depresja oddechowa, która jest objawem dominującym.

Leczenie

W przypadku depresji oddechowej należy zastosować pilne środki zaradcze, w tym usunąć plaster i stymulować pacjenta fizycznie lub werbalnie. Po zastosowaniu tych środków należy podać nalokson, który jest swoistym antagonistą opioidowym.

U dorosłych zalecana dawka początkowa chlorowodorku naloksonu podanego dożylnie wynosi od 0,4 do 2 mg. W razie potrzeby podobną dawkę można podawać co 2 lub 3 minuty, albo zastosować ciągły wlew dożylny w dawce 2 mg naloksonu w 500 ml 9 mg/ml (0,9%) roztworu sodu chlorku lub 50 mg/ml (5%) roztworu glukozy. Szybkość wlewu należy dostosować do wcześniej zastosowanych

szybkich wstrzyknięć dożylnych i indywidualnej reakcji pacjenta. Jeśli leku nie można podać dożylnie, chlorowodorek naloksonu można także podać domięśniowo lub podskórnym. Po podaniu domięśniowym lub podskórnym początek działania jest opóźniony w porównaniu z podaniem dożylnym. Podanie domięśniowe zapewnia dłuższe działanie leku niż podanie dożylnie. Depresja oddechowa spowodowana przedawkowaniem może utrzymywać się dłużej niż efekt działania antagonisty opioidowego. Zniesienie działania narkotycznego może prowadzić do ostrego bólu i uwolnienia katecholamin. W przypadku, gdy stan kliniczny pacjenta tego wymaga, istotne jest leczenie w warunkach oddziału intensywnej terapii. W razie wystąpienia znacznego lub utrzymującego się niedociśnienia tętniczego należy brać pod uwagę możliwość hipowolemii i zastosować właściwe leczenie za pomocą płynów dożylnych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwbólowe, opioidy, pochodne fenylopiperydyny
Kod ATC: N02AB03

Fentanyl jest opioidowym lekiem przeciwbólowym o powinowactwie głównie do receptorów opioidowych μ . Jego głównymi działaniami leczniczymi są łagodzenie bólu i działanie uspokajające. U pacjentów, którzy nie byli uprzednio leczeni opioidami, minimalne działanie przeciwbólowe uzyskuje się przy stężeniach fentanylu w surowicy od 0,3 do 1,5 ng/ml. W tej grupie pacjentów częstość występowania działań niepożądanych zwiększa się, gdy stężenie w surowicy przekracza 2 ng/ml. W miarę rozwoju tolerancji zwiększa się zarówno najmniejsze skuteczne stężenie fentanylu, jak i stężenie, przy którym występują działania niepożądane. Szybkość rozwoju tolerancji wykazuje znaczną zmienność międzyosobniczą.

Dzieci

Bezpieczeństwo stosowania fentanylu w postaci przezskórnej oceniano w trzech otwartych badaniach z udziałem 293 dzieci w przewlekłym bólu, w wieku od 2 do 18 lat (66 spośród nich było w wieku od 2 do 6 lat). W badaniach tych doustną morfinę w dawce 30 mg do 45 mg zastępowano systemami transdermalnymi z fentanylem, uwalnianym z szybkością 12 mikrogramów na godzinę. Dawkę początkową 25 mikrogramów na godzinę i większą stosowano u 181 pacjentów, którzy uprzednio otrzymywali codziennie doustną morfinę w ilości co najmniej 45 mg na dawkę.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po zastosowaniu produktu Fenta MX fentanyl wchłaniany jest przez skórę w sposób ciągły przez 72 godziny. Ze względu na właściwości matrycy polimerowej i dyfuzję fentanylu przez warstwę skóry, szybkość uwalniania leku jest względnie stała.

Wchłanianie

Po pierwszym nałożeniu systemu transdermalnego Fenta MX stężenie fentanylu w surowicy zwiększa się stopniowo i na ogół stabilizuje po upływie 12 do 24 godzin, a następnie pozostaje na względnie stałym poziomie przez pozostałą część 72-godzinnego okresu zastosowania. Uzyskane stężenia fentanylu w surowicy są zależne od wielkości użytego plastra. W praktyce można przyjąć, że stężenie w surowicy osiąga stan stacjonarny w czasie drugiego 72-godzinnego okresu zastosowania i utrzymuje się na tym poziomie podczas kolejnych zastosowań (jeśli używa się plastrów tej samej wielkości).

Dystrybucja

Wiązanie fentanylu z białkami osocza wynosi 84%.

Metabolizm

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

Wydalanie

Po przerwaniu leczenia produktem Fenta MX stężenie fentanylu w surowicy zmniejsza się stopniowo o około 50% w ciągu 13 do 22 godzin u dorosłych lub 22 do 25 godzin u dzieci. Dalsze wchłanianie fentanylu ze skóry powoduje, że zmniejszanie się stężenia leku w surowicy jest wolniejsze niż po podaniu we wlewie dożylnym.

Około 75% fentanylu wydalone jest w moczu, głównie w postaci metabolitów, a mniej niż 10% wydala się w postaci niezmienionej. Około 9% dawki wydalone jest w kale, głównie w postaci metabolitów.

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Wydaje się, że dostosowana do masy ciała wartość klirensu fentanylu (l/godz./kg mc.) u dzieci w wieku od 2 do 5 lat jest większa o 82%, a u dzieci w wieku od 6 do 10 lat o 25% niż u dzieci w wieku od 11 do 16 lat, których klirens ma prawdopodobnie taką samą wartość, co u ludzi dorosłych. Obserwacje te zostały uwzględnione przy ustalaniu zaleceń dotyczących dawkowania u dzieci.

U pacjentów w podeszłym wieku lub wyniszczonych klirens fentanylu może być zmniejszony, co prowadzi do wydłużenia końcowego 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 stężenia leku w surowicy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym i genotoksyczności nie wykazały szczególnego zagrożenia dla ludzi.

Badania na zwierzętach wykazały zmniejszenie płodności i zwiększoną umieralność płodów u szczurów. Nie wykazano jednak działania teratogennego.

Nie przeprowadzono długoterminowych badań działania rakotwórczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Warstwa ochronna:

Silikonowany politereftalan etylenu

Warstwa samoprzylepna:

Kalafonia (uwodorniona)

Kopolimer (1:1) etyloheksyloakrylan : octan winylu (Durotak 87-4098)

Olej sojowy oczyszczony

Warstwa zewnętrzna:

Politereftalan etylenu

Tusz niebieski

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Każdy system transdermalny pakowany jest pojedynczo w saszetki papier/PE/Aluminium/PE.

Opakowania zawierają 3, 5, 7, 9, 10, 14 i 20 systemów transdermalnych.

Opakowania szpitalne zawierają 5 systemów transdermalnych.

Nie wszystkie wielkości opakowań mogą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Nawet zużyte plastry przezskórne zawierają znaczące ilości fentanylu. Zużyte plastry należy złożyć warstwą przylepną do środka. Ze względu na bezpieczeństwo i ochronę środowiska zużyte plastry powinny być usuwane w sposób bezpieczny i jeśli to możliwe, zwracane do apteki. Wszystkie niezaużyte produkty lecznicze powinny być usuwane w bezpieczny sposób lub zwrócone do apteki.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl, Austria

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

Fenta MX 37,5	Pozwolenie nr: 14979
Fenta MX 150	Pozwolenie nr: 14980

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

21.11.2008 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

21.11.2008 r.