

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fenta MX 25, 25 mikrogramów/godzinę, system transdermalny, plaster
Fenta MX 50, 50 mikrogramów/godzinę, system transdermalny, plaster
Fenta MX 75, 75 mikrogramów/godzinę, system transdermalny, plaster
Fenta MX 100, 100 mikrogramów/godzinę, system transdermalny, plaster

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Fenta MX 25

Każdy system transdermalny, plaster o powierzchni wchłaniania 10,5 cm² zawiera 5,78 mg fentanylu (*Fentanylum*), co odpowiada szybkości uwalniania fentanylu 25 mikrogramów/godzinę.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każdy system transdermalny, plaster zawiera 5,78 mg oleju sojowego oczyszczonego.

Fenta MX 50

Każdy system transdermalny, plaster o powierzchni wchłaniania 21 cm² zawiera 11,56 mg fentanylu (*Fentanylum*), co odpowiada szybkości uwalniania fentanylu 50 mikrogramów/godzinę.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każdy system transdermalny, plaster zawiera 11,56 mg oleju sojowego oczyszczonego.

Fenta MX 75

Każdy system transdermalny, plaster o powierzchni wchłaniania 31,5 cm² zawiera 17,34 mg fentanylu (*Fentanylum*), co odpowiada szybkości uwalniania fentanylu 75 mikrogramów/godzinę.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każdy system transdermalny, plaster zawiera 17,34 mg oleju sojowego oczyszczonego.

Fenta MX 100

Każdy system transdermalny, plaster o powierzchni wchłaniania 42 cm² zawiera 23,12 mg fentanylu (*Fentanylum*), co odpowiada szybkości uwalniania fentanylu 100 mikrogramów/godzinę.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każdy system transdermalny, plaster zawiera 23,12 mg oleju sojowego oczyszczonego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

System transdermalny, plaster

Przezroczysty, zaokrąglony, podłużny system transdermalny, plaster, składający się z warstwy zabezpieczającej (którą należy usunąć przed użyciem) i dwóch warstw czynnościowych: jednej samoprzylepnej warstwy matrycowej zawierającej fentanyl i warstwy nośnikowej, nieprzepuszczalnej dla wody.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli

Stosowanie produktu leczniczego Fenta MX jest wskazane w przypadku przewlekłego bólu o znacznym nasileniu, który wymaga długotrwałego, ciągłego leczenia opioidami.

Dzieci

Długotrwałe leczenie przewlekłego bólu o znacznym nasileniu u dzieci w wieku powyżej 2 lat, leczonych lekami z grupy opioidów.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawki fentanylu w systemach transdermalnych należy ustalać indywidualnie na podstawie oceny stanu pacjenta i regularnie je weryfikować po zastosowaniu. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę. Systemy transdermalne zapewniają dostarczanie, odpowiednio, 25; 50; 75 i 100 µg/h fentanylu do krążenia ogólnego, co odpowiada dawce około 0,6; 1,2; 1,8 i 2,4 mg fentanylu na dobę.

Dobór dawki początkowej

Odpowiednią dawkę początkową fentanylu w systemach transdermalnych należy dobierać na podstawie aktualnego stosowania opioidu u danego pacjenta. Zaleca się, by fentanyl w systemach transdermalnych stosować u pacjentów tolerujących opioidy. Trzeba uwzględnić również inne czynniki, takie jak aktualny ogólny stan zdrowia pacjenta, jego stan kliniczny, w tym wielkość ciała, wiek i stopień osłabienia oraz tolerancję opioidów.

Dorośli

Pacjenci tolerujący opioidy

W celu zamiany doustnie lub pozajelitowo stosowanych opioidów na produkt Fenta MX, należy zastosować przedstawioną niżej procedurę *Przeliczanie potencjału analgetycznego*. Dawkę można następnie zwiększać lub zmniejszać w razie potrzeby o 12,5 µg/h lub 25 µg/h w celu osiągnięcia najmniejszej skutecznej dawki fentanylu w postaci przezskórnej, zależną od odpowiedzi klinicznej i dodatkowego zapotrzebowania na leki przeciwbólowe.

Pacjenci nieotrzymujący wcześniej opioidów

Zasadniczo nie zaleca się przezskórnego stosowania opioidów u pacjentów nieleczonych wcześniej opioidami. Należy rozważyć inne drogi podania (doustną, pozajelitową). Aby uniknąć przedawkowania zaleca się stosowanie u tych pacjentów najpierw małych dawek opioidów o natychmiastowym uwalnianiu (takich jak morfina, hydromorfon, oksykodon, tramadol i kodeina), które można zwiększać aż do uzyskania równoważnej dawki analgetycznej odpowiadającej uwalnianiu 12,5 µg/h lub 25 µg/h fentanylu. Pacjenci mogą być wówczas przestawieni na produkt Fenta MX.

W sytuacji, gdy doustne podawanie opioidów nie jest możliwe, a przezskórny fentanyl pozostaje jedyną opcją terapeutyczną u pacjentów wcześniej nieprzyjmujących opioidów, należy rozważyć najmniejszą dawkę początkową (tzn. 12,5 µg/h). W tych okolicznościach trzeba dokładnie monitorować stan pacjenta. Ryzyko ciężkiej, zagrażającej życiu depresji oddechowej występuje nawet wtedy, gdy najmniejszą dawkę produktu Fenta MX stosuje się podczas rozpoczynania leczenia u pacjentów wcześniej nieprzyjmujących opioidów (patrz punkty 4.4 i 4.9).

Przeliczanie potencjału analgetycznego

U pacjentów aktualnie przyjmujących opioidy dawka początkowa produktu Fenta MX powinna opierać się na dawce dobowej wcześniej przyjmowanego opioidu. W celu obliczenia odpowiedniej dawki początkowej należy postępować następująco:

1. Obliczyć 24-godzinną dawkę (mg/dobę) aktualnie przyjmowanego opioidu.
2. Przeliczyć otrzymaną dawkę na równoważną przeciwbólowo (ekwianalgetyczną) dawkę doustną morfiny zgodnie z tabelą 1.
3. W celu przeliczenia dobowego zapotrzebowania na morfinę na równoważną dawkę produktu Fenta MX należy użyć tabeli 2 lub tabeli 3 w następujący sposób:
 - a) posługując się tabelą 2 dla dorosłych pacjentów, u których istnieje potrzeba rotacji opioidowej lub u pacjentów mniej stabilnych klinicznie (współczynnik przeliczeniowy doustnej morfiny na przezskórny fentanyl równy 150:1),
 - b) stosując tabelę 3 dla dorosłych pacjentów otrzymujących stałą i dobrze tolerowaną terapię opioidami (współczynnik przeliczeniowy doustnej morfiny na przezskórny fentanyl równy 100:1).

Tabela 1 Przeliczanie potencjału analgetycznego – przeliczniki dawki dobowej wcześniej stosowanych opioidów na równoważną dobową doustną dawkę morfiny (mg/dobę wcześniejszego opioidu x mnożnik = równoważna dobową doustną dawkę morfiny)

Wcześniej stosowany opioid	Droga podania	Mnożnik
Morfina	doustna	1 ^a
	pozajelitowa	3
Buprenorfina	podjęzykowa	75
	pozajelitowa	100
Kodeina	doustna	0,15
	pozajelitowa	0,23 ^b
Diamorfina	doustna	0,5
	pozajelitowa	6 ^b
Fentanyl	doustna	-
	pozajelitowa	300
Hydromorfon	doustna	4
	pozajelitowa	20 ^b
Ketobemidon	doustna	1
	pozajelitowa	3
Leworfanol	doustna	7,5
	pozajelitowa	15 ^b
Metadon	doustna	1,5
	pozajelitowa	3 ^b
Oksykodon	doustna	1,5
	pozajelitowa	3
Oksymorfon	doodbytnicza	3
	pozajelitowa	30 ^b
Petydyna	doustna	-
	pozajelitowa	0,4 ^b
Tapentadol	doustna	0,4
	pozajelitowa	-
Tramadol	doustna	0,25
	pozajelitowa	0,3

^a Wskaźnik siły działania morfiny podawanej doustnie i domięśniowo ustalono w oparciu o doświadczenie kliniczne u pacjentów z bólem przewlekłym.

^b Na podstawie badań z zastosowaniem dawki pojedynczej, w których dawkę domięśniową każdego z wymienionych leków porównywano z morfiną w celu określenia względnej siły działania. Podane dawki doustne to te, które są zalecane przy zamianie drogi podania z pozajelitowej na doustną.

Źródła: Na podstawie 1) Foley KM. The treatment of cancer pain. NEJM 1985; 313 (2): 84-95 oraz 2) McPherson ML. Introduction to opioid conversion calculations. In: Demystifying Opioid Conversion

Tabela 2 Zalecana początkowa dawka produktu Fenta MX na podstawie doustnej dawki dobowej morfiny (dla pacjentów, u których istnieje potrzeba rotacji opioidowej lub u pacjentów mniej stabilnych klinicznie: współczynnik przeliczeniowy doustnej morfiny na przezskórny fentanyl równy 150:1)¹

Doustna dawka morfiny (mg/24 h)	Dawka produktu Fenta MX (mikrogramy/h)
<90	12,5
90-134	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

¹ W badaniach klinicznych przedstawione zakresy dawek doustnej morfiny stanowiły podstawę do przeliczenia na odpowiednie dawki fentanylu w systemach transdermalnych.

Tabela 3 Zalecana dawka początkowa produktu Fenta MX na podstawie dobowej dawki doustnej morfiny (dla pacjentów otrzymujących stałe, dobrze tolerowane leczenie opioidami: współczynnik przeliczeniowy doustnej morfiny na przezskórny fentanyl równy 100:1)

Doustna dawka morfiny (mg/24 h)	Dawka produktu Fenta MX (mikrogramy/h)
≤44	12,5
45-89	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

Początkową ocenę największego działania przeciwbólowego produktu Fenta MX należy przeprowadzać nie wcześniej niż po 24 godzinach noszenia systemu transdermalnego. Jest to spowodowane stopniowym zwiększaniem się stężenia fentanylu w surowicy w ciągu pierwszych 24 godzin od zastosowania plastra.

Wcześniejsze leczenie przeciwbólowe należy wycofywać stopniowo od czasu zastosowania pierwszego plastra produktu Fenta MX aż do osiągnięcia jego skutecznego działania przeciwbólowego.

Zwiększanie dawki i leczenie podtrzymujące

System transdermalny, plaster Fenta MX należy zmieniać co 72 godziny.

Dawkę należy zwiększać indywidualnie u każdego pacjenta na podstawie średniej dobowej dawki stosowanych dodatkowo leków przeciwbólowych, aż do uzyskania równowagi między skutecznością przeciwbólową a tolerancją. Dostosowanie dawki powinno polegać na jej zwiększeniu o 12,5 µg/h lub 25 µg/h, chociaż zawsze należy brać pod uwagę nasilenie dolegliwości u pacjenta oraz konieczność zastosowania dodatkowych dawek leków przeciwbólowych (morfina podawana doustnie w dawce 45 lub 90 mg na dobę odpowiada w przybliżeniu dawkom 12,5 µg/h lub 25 µg/h produktu Fenta MX). Po zwiększeniu dawki równoważny poziom analgetyczny nowej dawki może wystąpić nawet po 6 dniach. Dlatego po zwiększeniu dawki pacjenci powinni stosować większą dawkę przez 2 okresy 72-godzinne przed jakąkolwiek kolejną zmianą dawki.

Dawki większe niż 100 µg/h można podawać stosując więcej niż jeden plaster produktu Fenta MX. Pacjenci mogą okresowo wymagać dodatkowych dawek krótko działających leków przeciwbólowych w celu opanowania bólu przebijającego. W razie konieczności stosowania fentanylu w dawce większej niż 300 µg/h, należy rozważyć możliwość zastosowania dodatkowej lub alternatywnej metody podawania opioidów.

Jeśli pod koniec okresu stosowania pierwszego systemu transdermalnego skuteczność przeciwbólowa jest niewystarczająca, po 48 godzinach można zmienić plaster na plaster o tej samej mocy lub po 72 godzinach można zwiększyć dawkę.

Jeśli konieczna jest zmiana plastra (np. plaster odklei się) przed upływem 72 godzin, plaster o tej samej mocy można przykleić w innym miejscu ciała. Może to spowodować zwiększenie stężenia fentanylu w surowicy (patrz punkt 5.2), dlatego pacjenta należy dokładnie obserwować.

Zmiana lub zakończenie leczenia fentanylem w systemach transdermalnych

Jeżeli konieczne jest przerwanie stosowania produktu Fenta MX, każda zmiana na inny lek opioidowy powinna przebiegać stopniowo, na początku od małej dawki, którą zwiększa się powoli. Spowodowane jest to stopniowym zmniejszaniem się stężenia fentanylu w surowicy po usunięciu plastra. Stężenie fentanylu w osoczu zmniejsza się o 50% w ciągu co najmniej 20 godzin. Ogólną zasadą jest, że opioidowe leki przeciwbólowe należy odstawiać stopniowo w celu uniknięcia objawów odstawienia (patrz punkt 4.8).

U niektórych pacjentów po zmianie terapii z fentanylu w postaci systemów transdermalnych na inne opioidy lub podczas dostosowywania dawki mogą wystąpić objawy odstawienia opioidów.

Tabele 1,2 i 3 należy stosować tylko w przypadku zamiany innych opioidów na produkt leczniczy Fenta MX. Nie należy się nimi posługiwać w celu zmiany z leczenia produktem Fenta MX na inne terapie w celu uniknięcia za dużej dawki nowego leku przeciwbólowego i możliwości przedawkowania.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Pacjentów w podeszłym wieku należy uważnie obserwować, a dawkę dobierać indywidualnie na podstawie stanu zdrowia pacjenta (patrz punkty 4.4. i 5.2).

U nieleczonych wcześniej opioidami pacjentów w podeszłym wieku stosowanie produktu leczniczego należy rozważyć tylko wtedy, gdy korzyści przeważają nad ryzykiem. W takich przypadkach dawką początkową przezskórnie podawanego fentanylu może być tylko 12,5 µg/h.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Stan pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby należy uważnie obserwować, a dawkę dobierać dla nich indywidualnie na podstawie stanu zdrowia (patrz punkty 4.4 i 5.2).

U nieleczonych wcześniej opioidami pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby stosowanie produktu leczniczego należy rozważyć tylko wtedy, gdy korzyści przeważają nad ryzykiem. W takich przypadkach dawką początkową przezskórnie podawanego fentanylu może być tylko 12,5 µg/h.

Dzieci i młodzież

Dzieci w wieku 16 lat i starsze

Należy stosować dawkowanie dla dorosłych.

Dzieci w wieku od 2 do 16 lat

Fentanyl w systemach transdermalnych należy stosować wyłącznie u dzieci i młodzieży wykazującej tolerancję na opioidy (w wieku od 2 do 16 lat), już otrzymujących doustnie ekwiwalent co najmniej 30 mg morfiny na dobę. W celu przestawienia dzieci i młodzieży z opioidów podawanych doustnie lub pozajelitowo na fentanyl podawany przezskórnie należy odnieść się do dobowej dawki morfiny w postaci doustnej (tabela 4).

Tabela 4: Zalecana dawka fentanylu w postaci systemów transdermalnych dla dzieci i młodzieży¹ na podstawie dobowej dawki doustnej morfiny²

Doustna dawka morfiny (mg/24 h)	Dawka produktu Fenta MX (mikrogramy/h)
30-44	12,5
45-134	25

¹ Przeliczenie na dawki produktu Fenta MX większe niż 25 mikrogramów/godzinę jest takie samo dla dorosłych oraz dzieci i młodzieży (patrz tabela 2).

² W badaniach klinicznych powyższe dobowe doustne dawki morfiny były podstawą do przeliczania dawek fentanylu w postaci systemów transdermalnych..

W dwóch badaniach z udziałem dzieci i młodzieży wymaganą dawkę fentanylu w systemie transdermalnym obliczano w następujący sposób: 30 mg do 44 mg doustnej morfiny na dobę lub odpowiadająca jej dawka opioidu była zastępowana przez jeden system transdermalny, plaster z fentanylem, uwalniający 12,5 mikrograma fentanylu na godzinę. Należy zauważyć, że taki schemat zmiany u dzieci ma zastosowanie wyłącznie do zmiany doustnej morfiny (lub jej ekwiwalentu) na plastry z fentanylem. Nie można go natomiast zastosować do zmiany Fenta MX na inne opioidy ze względu na możliwość przedawkowania.

Działanie przeciwbólowe pierwszej dawki fentanylu w systemach transdermalnych nie będzie optymalne przez pierwsze 24 godziny. Dlatego podczas pierwszych 12 godzin po zmianie na system transdermalny pacjent powinien otrzymywać normalną dawkę poprzednio stosowanego leku przeciwbólowego. W trakcie następnych 12 godzin jego dawkę należy ustalać w zależności od potrzeb klinicznych.

Przez co najmniej 48 godzin po rozpoczęciu leczenia fentanylem w systemach transdermalnych lub po zwiększeniu dawki zaleca się kontrolowanie, czy u pacjenta pediatrycznego nie występują działania niepożądane, które mogą obejmować hipowentylację (patrz punkt 4.4).

Produktu leczniczego Fenta MX nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 2 lat, gdyż nie ustalono u nich bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Dostosowywanie dawki i leczenie podtrzymujące u dzieci

Plastry Fenta MX należy zmieniać co 72 godziny. Dawkę dostosować indywidualnie aż do uzyskania równowagi między skutecznością przeciwbólową a tolerancją. Dawki nie wolno zwiększać częściej niż co 72 godziny. Jeśli działanie przeciwbólowe produktu Fenta MX jest niewystarczające, należy podać dodatkową dawkę morfiny lub innego krótko działającego opioidu. Zależnie od potrzeby zastosowania leku przeciwbólowego i nasilenia bólu u dziecka, można podjąć decyzję o zastosowaniu większej dawki fentanylu w postaci systemu transdermalnego. Dawkę należy dostosowywać stopniowo o 12,5 mikrograma/godzinę.

Sposób podawania

Podanie przezskórne.

System transdermalny, plaster Fenta MX należy stosować na niepodrażnioną i niepoddawaną naświetlaniom skórę, na płaskich częściach klatki piersiowej lub górnej części ramion. U małych dzieci preferowanym miejscem naklejenia systemu transdermalnego jest górna część pleców ze względu na zminimalizowanie możliwości usunięcia stamtąd systemu transdermalnego przez dziecko.

Należy wybrać nieowłosioną powierzchnię ciała. Jeśli nie jest to możliwe, włosy na skórze w planowanym miejscu naklejenia należy usunąć nożyczkami (nie golić). Jeśli wybrane miejsce wymaga oczyszczenia, skórę należy dokładnie umyć czystą wodą. Nie należy stosować mydła, olejków, płynów kosmetycznych lub jakichkolwiek substancji, które mogłyby podrażnić skórę lub zmienić jej właściwości. Przed nałożeniem systemu transdermalnego skóra powinna być całkowicie sucha. Przed użyciem plastry należy sprawdzić. Nie należy używać plastrów, które są nacięte, przerwane lub w jakikolwiek inny sposób uszkodzone.

Plaster należy nakleić na skórę bezpośrednio po wyjęciu z torebki ochronnej. Aby wyjąć plaster z torebki ochronnej, należy odnaleźć nacięcie na jej brzegu. Torebkę należy otworzyć zginając ją najpierw w miejscu nacięcia, a potem ostrożnie rozerwać. Następnie rozerwać torebkę z obu stron i otworzyć ją jak książkę. Wyjąć plaster z torebki. Plaster jest zabezpieczony warstwą ochronną. Należy zgiąć plaster w połowie i usunąć obie połowy warstwy ochronnej. Należy unikać dotykania warstwy przyklepnej plastra. Przykleić plaster na skórę, stosując lekki ucisk dłońią przez około 30 sekund. Należy upewnić się, czy plaster przylega całkowicie, szczególnie na obrzeżach. Po założeniu plastra należy dokładnie umyć ręce.

System transdermalny, plaster Fenta MX można nosić na skórze przez 72 godziny bez przerwy. Nowy plaster może być przyklejony po zdjęciu poprzedniego plastra i musi być on umieszczony w innym miejscu skóry. Przed naklejeniem kolejnego plastra w to samo miejsce powinno minąć kilka dni.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, kalafonię (uwodornioną), soję, orzeszki ziemne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ból ostry lub pooperacyjny, gdyż nie jest możliwe stopniowe dostosowanie dawki w krótkim czasie oraz ze względu na ryzyko ciężkiej i zagrażającej życiu hipowentylacji.

Ciężka niewydolność oddechowa.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stan pacjentów, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane, należy kontrolować przez co najmniej 24 godziny po usunięciu systemu transdermalnego z fentanylem lub dłużej, zależnie od objawów, ponieważ stężenie fentanylem w surowicy zmniejsza się stopniowo, osiągając około 50% po 20-27 godzinach.

Należy poinstruować pacjentów i ich opiekunów, że produkt Fenta MX zawiera substancję czynną w ilości zagrażającej życiu, zwłaszcza dzieci. Dlatego wszystkie plastry należy zawsze przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci, zarówno przed, jak i po zastosowaniu.

Pacjenci nieotrzymujący wcześniej opioidowych leków przeciwbólowych i pacjenci nietolerujący opioidów

Stosowanie systemów transdermalnych z fentanylem u pacjentów niestosujących wcześniej opioidowych leków przeciwbólowych, jako początkowej terapii opioidowej, zwłaszcza w leczeniu bólu nienowotworowego, bardzo rzadko skutkowało znaczącą niewydolnością oddechową i (lub) zgonem. Ryzyko ciężkiej lub zagrażającej życiu hipowentylacji istnieje nawet po zastosowaniu najmniejszej dawki produktu Fenta MX w leczeniu początkowym u pacjentów niestosujących wcześniej opioidowych leków przeciwbólowych, zwłaszcza w podeszłym wieku lub pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek. Rozwój tolerancji jest osobniczo zmienny. Zaleca się,

aby fentanyl w postaci przezskórnej stosować u pacjentów, którzy tolerują leki opioidowe (patrz punkt 4.2).

Niewydolność oddechowa

U niektórych pacjentów może występować silna niewydolność oddechowa po zastosowaniu systemów transdermalnych zawierających fentanyl. Wszystkich pacjentów należy obserwować, czy nie występuje u nich to powikłanie. Niewydolność oddechowa może się utrzymywać po usunięciu systemu transdermalnego. Częstość niewydolności oddechowej zwiększa się wraz ze zwiększeniem dawki fentanylu (patrz punkt 4.9).

Ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem substancji działających hamująco na OUN, takich jak benzodiazepiny (w tym alkohol i narkotyczne leki działające hamująco na OUN)

Jednoczesne stosowanie fentanylu w systemach transdermalnych, plastrach z substancjami działającymi hamująco na OUN (takimi jak benzodiazepiny lub produkty lecznicze o podobnym działaniu oraz alkohol i narkotyczne leki hamujące czynność OUN) może spowodować nasilenie działań niepożądanych fentanylu i prowadzić do sedacji, niewydolności oddechowej, śpiączki oraz zgonu. Ze względu na te zagrożenia należy unikać jednoczesnego stosowania.

Jeśli jednoczesne stosowanie fentanylu i substancji działających hamująco na OUN jest konieczne ze względów klinicznych, należy podawać najmniejsze skuteczne dawki obu produktów leczniczych przez możliwie najkrótszy czas. W związku z tym zdecydowanie zaleca się też poinformowanie pacjentów i ich opiekunów o konieczności zwrócenia uwagi na wymienione objawy (patrz punkt 4.5).

Przewlekłe choroby płuc

U pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc lub innymi chorobami układu oddechowego fentanyl w postaci systemu transdermalnego może spowodować cięższe działania niepożądane. U tych pacjentów opioidy mogą zmniejszyć napęd oddechowy i zwiększyć opór w drogach oddechowych.

Lekozależność i możliwość nadużywania

Wielokrotne stosowanie opioidów może spowodować rozwój tolerancji oraz uzależnienia fizycznego i psychicznego.

Fentanyl może być nadużywany w podobny sposób, jak inni agoniści receptorów opioidowych. Nadużycie lub niewłaściwe użycie produktu Fenta MX może spowodować przedawkowanie i (lub) zgon. Ryzyko uzależnienia i nadużywania związanego z leczeniem opioidami jest znacznie większe u pacjentów z uzależnieniem od leków i (lub) nadużywaniem alkoholu w wywiadzie. Pacjenci z grupy zwiększonego ryzyka uzależnienia opioidowego mogą jednak być właściwie leczeni opioidami w postaciach farmaceutycznych o zmodyfikowanym uwalnianiu, ale wymagają obserwacji, czy nie występują u nich objawy niewłaściwego zastosowania, nadużywania lub uzależnienia.

Zaburzenia OUN, w tym zwiększone ciśnienie śródczaszkowe

Fentanyl w postaci systemów transdermalnych należy stosować ostrożnie u pacjentów, którzy mogą być szczególnie podatni na retencję CO₂ w obrębie jamy czaszki, np. u pacjentów z cechami zwiększonego ciśnienia śródczaszkowego, z zaburzeniami świadomości lub śpiączką. Fentanyl w systemach transdermalnych należy stosować ostrożnie u pacjentów z nowotworami mózgu.

Choroba serca

Fentanyl może powodować bradykardię i dlatego należy zachować ostrożność podczas jego stosowania u pacjentów z bradyarytmią.

Opioidy mogą powodować niedociśnienie tętnicze, zwłaszcza u pacjentów z ostrą hipowolemią. Istniejące objawowe niedociśnienie i (lub) hipowolemię należy wyrównać przed rozpoczęciem stosowania systemów transdermalnych Fenta MX.

Niedociśnienie tętnicze

Opioidy mogą wywoływać niedociśnienie, szczególnie u pacjentów z ostrą hipowolemią. Przed rozpoczęciem stosowania fentanylu w postaci systemów transdermalnych należy wyrównać występujące wcześniej objawowe niedociśnienie i (lub) hipowolemię.

Zaburzenia czynności wątroby

Fentanyl jest przekształcany w wątrobie do nieczynnych farmakologicznie metabolitów, dlatego jego eliminacja może być opóźniona w przypadku zaburzeń czynności wątroby. Jeśli fentanyl w postaci przeskórnej stosowany jest u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, należy uważnie obserwować, czy nie występują u nich objawy toksycznego działania fentanylu i w razie konieczności zmniejszyć jego dawkę (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Mimo że wpływ zaburzeń czynności nerek nie powinien wpływać w stopniu znaczącym klinicznie na eliminację fentanylu, należy zachować ostrożność, gdyż nie oceniano farmakokinetyki fentanylu u tych pacjentów (patrz punkt 5.2). Jeśli pacjenci z zaburzeniami czynności nerek otrzymują fentanyl w postaci plastrów, należy uważnie obserwować, czy nie występują u nich objawy działania toksycznego fentanylu i w razie konieczności zmniejszyć jego dawkę. Dodatkowe ograniczenia dotyczą pacjentów nieleczonych wcześniej opioidami z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Gorączka / zewnętrzne źródła ciepła

Stężenie fentanylu w surowicy może zwiększyć się, jeśli zwiększy się temperatura skóry. Z tego względu pacjentów gorączkujących należy obserwować, czy nie występują u nich działania niepożądane charakterystyczne dla opioidów, a w razie potrzeby dostosować dawkę fentanylu w postaci systemów transdermalnych. Uwalnianie fentanylu z systemu transdermalnego może być zwiększone pod wpływem temperatury i prowadzić do przedawkowania lub zgonu pacjenta.

Wszystkim pacjentom należy poradzić, aby unikali narażania miejsca, w którym naklejono system transdermalny, plaster na bezpośrednie działanie zewnętrznych źródeł ciepła (takich jak poduszki rozgrzewające, koce elektryczne, ogrzewane łóżka wodne, lampy rozgrzewające lub opalające, intensywne opalanie, długie gorące kąpiele, sauna lub gorące źródła uzdrowiskowe).

Zespół serotoninowy

Zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego stosowania fentanylu w postaci transdermalnej i produktów leczniczych wpływających na serotonergiczny układ neuroprzewodzący.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Możliwy jest rozwój potencjalnie groźnego dla życia zespołu serotoninowego podczas jednoczesnego stosowania z substancjami czynnymi o działaniu serotonergicznym, takimi jak selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) i z substancjami czynnymi, które zaburzają metabolizm serotoniny (w tym inhibitory monoaminooksydazy [MAO]). Zespół serotoninowy może wystąpić po zastosowaniu dawek leczniczych.

Objawy zespołu serotoninowego mogą obejmować zmiany stanu umysłowego (tj. pobudzenie, omamy, śpiączka), chwiejność układu autonomicznego (np. tachykardia, niestabilne ciśnienie tętnicze, hipertermia), zaburzenia nerwowo-mięśniowe (tj. wzmożenie odruchów, brak koordynacji, sztywność) i (lub) objawy żołądkowo-jelitowe (np. nudności, wymioty, biegunka).

W razie podejrzewania zespołu serotoninowego należy rozważyć szybkie przerwanie stosowania produktu Fenta MX.

Inhibitory CYP3A4

Jednoczesne stosowanie fentanylu w postaci przeskórnej z inhibitorami izoenzymu CYP3A4 może spowodować zwiększenie stężenia fentanylu w osoczu, a to z kolei może nasilić lub wydłużyć zarówno działanie lecznicze, jak i działania niepożądane i prowadzić do ciężkiej niewydolności oddechowej. Dlatego nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Fenta MX i inhibitorów izoenzymu CYP3A4, chyba że korzyść z leczenia przeważa ryzyko działań niepożądanych. Zasadniczo, pacjent powinien odczekać 2 dni od przerwania leczenia inhibitorem CYP3A4 do zastosowania pierwszego plastra Fenta MX. Jednak utrzymywanie się zahamowania jest zmienne

i czas ten powinien być dłuższy dla niektórych inhibitorów CYP3A4 z długim okresem eliminacji (takich jak amiodaron) lub zależnych od czasu inhibitorów, takich jak erytromycyna, idelalisyb, nikardypina i rytonawir. Dlatego przed zastosowaniem pierwszego plastra Fenta MX należy sprawdzić okres półtrwania i czas trwania inhibicji substancji czynnej w informacji o produkcie inhibitora CYP3A4. U pacjenta leczonego produktem Fenta MX należy odczekać co najmniej 1 tydzień od usunięcia ostatniego plastra zanim rozpocznie się leczenie inhibitorem CYP3A4. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania produktu Fenta MX z inhibitorem CYP3A4, zaleca się uważną obserwację przedmiotowych i podmiotowych objawów nasilonego lub wydłużonego działania terapeutycznego i działań niepożądanych fentanylu (w szczególności depresji oddechowej) i w razie konieczności należy zmniejszyć dawkę lub przerwać stosowanie produktu Fenta MX (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie mieszanych agonistów/antagonistów opioidowych

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania buprenorfiny, nalbufiny lub pentazocyny (patrz także punkt 4.5).

Niezamierzona ekspozycja na fentanyl poprzez system transdermalny, plaster

Niezamierzone przeniesienie systemu transdermalnego z fentanylem ze skóry pacjenta na skórę innej osoby (zwłaszcza dziecka) podczas korzystania z tego samego łóżka lub podczas bliskiego kontaktu fizycznego może spowodować u osoby niebędącej pacjentem przedawkowanie opioidu. Pacjentów należy uprzedzić, że przypadkowo przeniesiony plaster trzeba natychmiast usunąć ze skóry innej osoby (patrz punkt 4.9).

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Dane z badań z zastosowaniem fentanylu podawanego dożylnie wskazują, że u pacjentów w podeszłym wieku klirens fentanylu może być zmniejszony, okres półtrwania wydłużony, a wrażliwość na działanie leku większa niż u pacjentów młodszych. Jeśli pacjenci w podeszłym wieku otrzymują fentanyl w postaci systemów transdermalnych, należy uważnie obserwować, czy nie występują u nich objawy toksycznego działania fentanylu i, jeśli to konieczne, zmniejszyć jego dawkę (patrz punkt 5.2).

Przewód pokarmowy

Opioidy zwiększają napięcie oraz osłabiają skurcze propulsywne mięśni gładkich przewodu pokarmowego. Wydłużony na skutek tego pasaż żołądkowo-jelitowy może być odpowiedzialny za zapierające działanie fentanylu. Pacjentów należy poinformować o metodach zapobiegania zaparciu i rozważyć profilaktyczne stosowanie leków przeczyszczających. Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z przewlekłym zaparciem. W razie stwierdzenia lub podejrzenia niedrożności porażennej jelit stosowanie produktu Fenta MX należy przerwać.

Pacjenci z miastenią (*myasthenia gravis*)

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

Dzieci i młodzież

Produktu Fenta MX nie należy stosować u dzieci, które nie miały jeszcze kontaktu z lekami opioidowymi (patrz punkt 4.2) ze względu na możliwość ciężkiej lub zagrażającej życiu hipowentylacji, niezależnie od podanej w produkcie Fenta MX dawki fentanylu.

Nie badano stosowania fentanylu w postaci systemu transdermalnego u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Fenta MX należy stosować jedynie u dzieci w wieku 2 lat lub starszych, które tolerują opioidy (patrz punkt 4.2).

U dzieci należy rozważnie wybierać miejsce naklejenia produktu Fenta MX, aby nie dopuścić do jego przypadkowego zjedzenia przez dziecko (patrz punkty 4.2 i 6.6) i uważnie kontrolować przyleganie systemu transdermalnego do skóry.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Produkty lecznicze działające na ośrodkowy układ nerwowy/substancje działające hamująco na OUN, w tym alkohol i narkotyczne leki hamujące czynność OUN

Jednoczesne stosowanie fentanylu w systemach transdermalnych, plastrach i innych leków o działaniu hamującym ośrodkowy układ nerwowy (w tym benzodiazepin oraz innych leków uspokajających/nasennych, opioidów, leków stosowanych do znieczulenia ogólnego, pochodnych fenotiazyny, trankwilizerów, leków przeciwhistaminowych o działaniu sedatywnym i alkoholu) oraz narkotycznych leków hamujących czynność OUN) oraz leków zmniejszających napięcie mięśni szkieletowych, może powodować nieproporcjonalne nasilenie działań hamujących czynność OUN, takich jak niewydolność oddechowa, niedociśnienie tętnicze, głęboka sedacja, śpiączka lub zgon. Dlatego stosowanie któregośkolwiek z wyżej wymienionych produktów leczniczych w skojarzeniu z produktem Fenta MX wymaga starannej opieki nad pacjentem i obserwacji jego stanu. Należy też ograniczyć dawkę i czas leczenia skojarzonego (patrz punkt 4.4).

Inhibitory monoaminooksydazy (IMAO)

Nie zaleca się stosowania fentanylu w postaci systemów transdermalnych u pacjentów, którzy wymagają jednoczesnego leczenia inhibitorami MAO. Istnieją doniesienia o występowaniu ciężkich i nieprzewidywalnych działań niepożądanych, w tym nasilenia działania opioidu lub nasilenia działania serotonergicznego. Dlatego produktu Fenta MX nie należy stosować przed upływem 14 dni od zaprzestania leczenia inhibitorami MAO.

Produkty lecznicze o działaniu serotonergicznym

Jednoczesne stosowanie fentanylu z lekiem serotonergicznym, takim jak selektywny inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) lub inhibitor monoaminooksydazy (IMAO) może zwiększyć ryzyko potencjalnie zagrażającego życiu zespołu serotoninowego (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie agonistów i antagonistów receptorów opioidowych

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania buprenorfiny, nalbufiny lub pentazocyny. Leki te mają duże powinowactwo do receptorów opioidowych i względnie małą aktywność wewnętrzną, dlatego potencjalnie antagonizują przeciwbólowe działanie fentanylu. Leki te mogą wywołać objawy odstawienia u pacjentów uzależnionych od opioidów (patrz punkt 4.4).

Interakcje farmakokinetyczne

Inhibitory izoenzymu 3A4 układu cytochromu P450 (CYP3A4)

Fentanyl, substancja czynna o dużym klirensie, jest szybko i w znacznym stopniu metabolizowana głównie przez CYP3A4.

Jednoczesne stosowanie fentanylu w postaci transdermalnej z inhibitorami izoenzymu P450 3A4 (CYP3A4) może spowodować zwiększenie stężenia fentanylu w osoczu i prowadzić do nasilenia lub wydłużenia zarówno jego działania terapeutycznego, jak i działań niepożądanych, a także do ciężkiej niewydolności oddechowej. Oczekuje się, że nasilenie interakcji z silnymi inhibitorami CYP3A4 będzie większe niż ze słabymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4. Zgłaszano przypadki ciężkiej depresji oddechowej po jednoczesnym podaniu inhibitorów CYP3A4 i przezskórnego fentanylu, w tym przypadek śmiertelny po jednoczesnym podaniu z umiarkowanym inhibitorem CYP3A4. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania inhibitorów CYP3A4 i przezskórnego fentanylu, chyba że istnieje możliwość dokładnego monitorowania stanu pacjenta (patrz punkt 4.4). Przykładami substancji czynnych, które mogą zwiększać stężenie fentanylu, są: amiodaron, cymetydyna, klarytromycyna, diltiazem, erytromycyna, flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, nefazodon, rytonawir, werapamil i worykonazol (lista nie jest wyczerpująca). Po jednoczesnym zastosowaniu słabych, umiarkowanych lub silnych inhibitorów CYP3A4 z fentanylem krótkotrwale podanym dożylnie, klirens fentanylu zmniejszał się zwykle o $\leq 25\%$, chociaż po zastosowaniu rytonawiru (silny inhibitor CYP3A4), klirens fentanylu zmniejszał się średnio o 67%. Nasilenie interakcji inhibitorów CYP3A4

z długotrwałe podawanym fentanylem przezskórnym nie jest znane, lecz może być większe niż przy krótkotrwałym podawaniu dożylnym.

Leki indukujące izoenzym 3A4 układu cytochromu P450 (CYP3A4)

Jednoczesne stosowanie z lekami indukującymi CYP3A4 może spowodować zmniejszenie stężenia fentanylem w osoczu i osłabienie jego działania leczniczego. Należy zachować ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu induktorów CYP3A4 i produktu Fenta MX. Może być konieczne zwiększenie dawki produktu Fenta MX lub zmiana na inną przeciwbólową substancję czynną. Przed przerwaniem stosowania induktora należy rozważyć zmniejszenie dawki fentanylem i uważnie obserwować pacjenta. Działanie induktora zmniejsza się stopniowo i może spowodować zwiększenie stężenia fentanylem w osoczu, co może zwiększyć lub wydłużyć zarówno działanie terapeutyczne, jak i działania niepożądane, a także może spowodować ciężką depresję oddechową. Należy kontynuować uważną obserwację stanu pacjenta do czasu uzyskania stabilizacji działania leku. Przykładami substancji czynnych, które mogą zmniejszać stężenie fentanylem, są: karbamazepina, fenobarbital, fenytoina i ryfampicyna (lista nie jest wyczerpująca).

Dzieci i młodzież

Badania interakcji przeprowadzono tylko u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania fentanylem w systemach transdermalnych u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały pewnego stopnia szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla ludzi nie jest znane, chociaż fentanylem podawany dożylnie w ramach znieczulenia przenika przez łożysko u ludzi. U noworodków matek przewlekłe stosujących fentanylem w postaci transdermalnej w czasie ciąży notowano objawy odstawienia. Produktu Fenta MX nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne.

Stosowanie produktu Fenta MX w czasie porodu nie jest zalecane, gdyż nie powinno się go stosować w celu opanowania bólu ostrego lub pooperacyjnego (patrz punkt 4.3). Ponadto fentanylem przenika przez łożysko, dlatego stosowanie produktu Fenta MX w czasie porodu może wywołać niewydolność oddechową u noworodka.

Karmienie piersią

Fentanylem przenika do mleka kobiecego i może powodować sedację i (lub) niewydolność oddechową u niemowlęcia karmionego piersią. Dlatego karmienie piersią należy przerwać na czas leczenia produktem Fenta MX i można je podjąć ponownie nie wcześniej niż po upływie 72 godzin po usunięciu systemu transdermalnego z fentanylem.

Płodność

Brak danych klinicznych dotyczących wpływu fentanylem na płodność. Niektóre badania na szczurach wykazały zmniejszoną płodność i zwiększoną śmiertelność zarodków w dawkach toksycznych dla matek (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Fentanylem podawany przezskórnym może zaburzać sprawność umysłową i (lub) fizyczną konieczną do wykonywania potencjalnie niebezpiecznych czynności, takich jak prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Bezpieczeństwo stosowania systemów transdermalnych, plastrów z fentanylem w leczeniu przewlekłego bólu nowotworowego lub nienowotworowego oceniono u 1565 osób dorosłych i u 289 dzieci i młodzieży biorących udział w 11 badaniach klinicznych (1 kontrolowane placebo badanie z podwójnie ślełą próbą; 7 badań otwartych z aktywną kontrolą; 3 badania otwarte bez kontroli).

Badani otrzymali co najmniej jedną dawkę fentanylu w postaci systemów transdermalnych, plastrów i od nich uzyskano dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania.

Zbiorcze dane z tych badań wskazują na to, że najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (częstość >10%) były: nudności (35,7%), wymioty (23,2%), zaparcie (23,1%), senność (15,0%), zawroty głowy (13,1%) i bóle głowy (11,8%).

W tabeli 5 wymieniono działania niepożądane fentanylu w postaci systemów transdermalnych, plastrów, notowane podczas powyższych badań klinicznych (włącznie z działaniami wymienionymi wyżej) oraz obserwowane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Częstości działań niepożądanych określono stosując następującą konwencję: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Działania niepożądane przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów, w kolejności zgodnej ze zmniejszającym się nasileniem w każdej kategorii częstości.

Tabela 5 Działania niepożądane u dorosłych, młodzieży i dzieci

Klasyfikacja układów i narządów	Kategoria częstości				
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość			Wstrząs anafilaktyczny, reakcja anafilaktyczna, reakcja rzekomoanafilaktyczna
Zaburzenia endokrynologiczne					Niedobór androgenów
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Jadłowstręt			
Zaburzenia psychiczne		Bezsenna, depresja, niepokój, stan splątania, omamy	Pobudzenie, dezorientacja, nastrój euforyczny		Majaczenie
Zaburzenia układu nerwowego	Senność, zawroty głowy, bóle głowy ¹	Drżenie, parestezje	Niedoczulica, drgawki (w tym napady kloniczne i typu grand mal), niepamięć, zaburzenia świadomości, utrata przytomności		
Zaburzenia oka			Niewyraźne widzenie	Zwężenie źrenicy	
Zaburzenia ucha i błędnika		Zawroty głowy pochodzenia obwodowego			
Zaburzenia serca		Kołatanie serca,	Bradykardia, sinica		

		tachykardia			
Zaburzenia naczyniowe		Nadciśnienie tętnicze	Niedociśnienie tętnicze		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Duszność	Niewydolność oddechowa, ostre wyczerpanie oddechowe	Bezdech, hipowentylacja	Spowolnienie oddechu
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, wymioty, zaparcie	Biegunka, suchość błony śluzowej jamy ustnej, ból brzucha, ból w nadbrzuszu, niestrawność	Niedrożność jelita	Częściowa niedrożność jelita	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Nadmierne pocenie się, świąd, wysypka, rumień	Wyprysk, alergiczne zapalenie skóry, zaburzenia skóry, zapalenie skóry, kontaktowe zapalenie skóry		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Skurcze mięśni	Drżenia mięśni		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Zatrzymanie moczu			
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Zaburzenia wzwodu, zaburzenia funkcji seksualnych		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Uczucie zmęczenia, obrzęki obwodowe, osłabienie, złe samopoczucie, odczucie zimna	Reakcja w miejscu podania, choroba przypominająca grypę, odczucie zmian temperatury ciała, reakcja nadwrażliwości w miejscu podania, zespół odstawienia, gorączka*	Zapalenie skóry w miejscu podania, wyprysk w miejscu podania	

* określona częstość (niezbyt często) opiera się na analizach częstości odnotowanych w badaniu klinicznym u dorosłych, młodzieży i dzieci z bólem nienowotworowym.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania fentanylu w systemach transdermalnych w leczeniu przewlekłego lub ciągłego bólu nowotworowego i nienowotworowego oceniano u 289 dzieci i młodzieży (<18 lat), uczestników 3 badań klinicznych. Źródłem danych dotyczących bezpieczeństwa byli pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę fentanylu podaną przezskórnie (patrz punkt 5.1).

Profil działań niepożądanych obserwowanych u dzieci i młodzieży leczonych fentanylem w postaci plastrów były podobne do występujących u osób dorosłych. W trakcie łagodzenia bólu związanego z ciężką chorobą nie zaobserwowano u dzieci i młodzieży ryzyka niestandardowych działań niepożądanych ponad działania niepożądane właściwe dla opioidów. Nie wydaje się, aby istniało takie ryzyko w trakcie zgodnego ze wskazaniami stosowania fentanylu w postaci plastrów u dzieci w wieku 2 lat.

Według zbiorczych danych z 3 badań klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (częstość >10%) były: wymioty (33,9%), nudności (23,5%), bóle głowy (16,3%), zaparcie (13,5%), biegunka (12,8%) i świąd (12,8%).

Wielokrotne stosowanie fentanylu w postaci systemów transdermalnych może prowadzić do rozwoju tolerancji oraz zależności fizycznej i psychicznej (patrz punkt 4.4).

Objawy odstawienia związane z opioidami (tj. nudności, wymioty, biegunka, lęk i dreszcze) mogą występować u niektórych pacjentów po zmianie wcześniej stosowanego analgetyku opioidowego na fentanyl w postaci systemu transdermalnego lub po nagłym przerwaniu leczenia (patrz punkt 4.2).

Istnieją bardzo rzadkie doniesienia o występowaniu objawów odstawienia u noworodków, których matki stosowały przez długi czas fentanyl w postaci przezskórnej podczas ciąży (patrz punkt 4.6).

Zgłaszano przypadki zespołu serotoninowego, gdy fentanyl stosowano jednocześnie z lekami o silnym działaniu serotoninergicznym (patrz punkty 4.4. i 4.5).

Bardzo rzadko oczyszczony olej sojowy może wywoływać reakcje alergiczne.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedmiotowe i podmiotowe

Objawy przedawkowania fentanylu są rozszerzeniem jego działania farmakologicznego, a niewydolność oddechowa jest najcięższym objawem.

Leczenie

W przypadku niewydolności oddechowej należy natychmiast zastosować środki zaradcze, w tym: usunąć system transdermalny z fentanylem i stymulować pacjenta fizycznie lub werbalnie. Po zastosowaniu tych środków należy podać nalokson, który jest swoistym antagonistą opioidowym. Niewydolność oddechowa występująca po przedawkowaniu może trwać dłużej niż działanie antagonistów receptorów opioidowych. Odstęp między kolejnymi dożylnie podanymi dawkami antagonisty receptorów opioidowych należy starannie zaplanować ze względu na możliwość wystąpienia ponownej narkotyzacji po zdjęciu plastra. Może być konieczne wielokrotne podanie lub

ciągła infuzja naloksonu. Zniesienie działania narkotycznego może spowodować ostry nawrót bólu i wyrzut katecholamin do krwiobiegu.

W uzasadnionych przypadkach należy przywrócić i utrzymać drożność dróg oddechowych, np. stosując rurkę ustno-gardłową lub rurkę dotchawiczą, należy podać tlen i w razie potrzeby zastosować wspomagane lub kontrolowane oddychanie. Należy utrzymać odpowiednią temperaturę ciała i nawodnienie pacjenta.

W razie ciężkiego, ciągłego niedociśnienia tętniczego można podejrzewać hipowolemię, którą należy leczyć podając pozajelitowo odpowiedni płyn.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Fentanyl jest opioidowym lekiem przeciwbólowym oddziałującym głównie z receptorem opioidowym μ . Jego głównymi działaniami farmakologicznymi są łagodzenie bólu i działanie uspokajające.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania fentanylu w postaci przezskórnej oceniano w trzech otwartych badaniach z udziałem 289 pacjentów pediatrycznych z przewlekłym bólem, w wieku od 2 do 17 lat (80 z nich było w wieku od 2 do 6 lat). Spośród 289 pacjentów włączonych do badania, u 110 dzieci rozpoczęto leczenie dawką 12,5 $\mu\text{g/h}$. Spośród nich 23 (20,9%) otrzymywało wcześniej opioidy w dawce odpowiadającej <30 mg doustnej morfiny na dobę, 66 (60,0%) otrzymywało opioidy w dawce odpowiadającej 30 do 44 mg doustnej morfiny na dobę, a 12 (10,9%) otrzymywało opioidy w dawce odpowiadającej co najmniej 45 mg doustnej morfiny na dobę (brak danych od 9 [8,2%] badanych). Dawki początkowe 25 $\mu\text{g/h}$ i większe stosowano u pozostałych 179 pacjentów: 174 (97,2%) z nich otrzymywało wcześniej opioidy w dawkach odpowiadających co najmniej 45 mg doustnej morfiny na dobę. Spośród pozostałych 5 badanych z dawką początkową wynoszącą co najmniej 25 $\mu\text{g/h}$, które wcześniej otrzymywało opioidy w dawkach odpowiadających <45 mg doustnej morfiny na dobę, 1 (0,6%) wcześniej otrzymywało opioidy w dawce odpowiadającej <30 mg doustnej morfiny na dobę, a 4 (2,2%) wcześniej otrzymywało opioidy w dawkach odpowiadających 30 do 44 mg doustnej morfiny na dobę (patrz punkt 4.8).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Produkt leczniczy Fenta MX zapewnia stałe uwalnianie fentanylu do krążenia przez 72 godziny. Po przyklejeniu systemu transdermalnego (plastra) skóra pod plastrem wchłania fentanyl, który kumuluje się w jej zewnętrznych warstwach, a stąd fentanyl przedostaje się do krążenia ogólnego. Matryca polimerowa i dyfuzja fentanylu przez warstwy skóry warunkują względnie stałą szybkość uwalniania. Uwalnianie substancji czynnej odbywa się dzięki gradientowi stężeń między plastrem a skórą. Średnia biodostępność fentanylu po zastosowaniu plastra przezskórnego wynosi 92%.

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. Stężenie w surowicy osiąga stan stacjonarny pod koniec drugiego 72-godzinnego okresu zastosowania i utrzymuje się na tym poziomie podczas kolejnych zastosowań systemów transdermalnych tej samej wielkości. Ze względu na kumulację, wartości AUC i C_{max} w stanie stacjonarnym przy regularnym dawkowaniu są o około 40% większe niż po jednorazowym podaniu. Pacjenci uzyskują i utrzymują stężenie

w surowicy w stanie stacjonarnym określone przez osobniczą zmienność przepuszczalności skóry i wydalania fentanylu z organizmu. Obserwowano dużą zmienność międzyosobniczą stężenia fentanylu w osoczu.

Model farmakokinetyczny wskazuje, że stężenia fentanylu w surowicy mogą zwiększać się o 14% (w zakresie 0-26%), jeśli nowy plaster zastosuje się po 24 godzinach zamiast po zalecanych 72 godzinach.

Podwyższenie temperatury skóry może zwiększyć przezskórne wchłanianie fentanylu (patrz punkt 4.4). Zwiększenie temperatury skóry przez przyłożenie w miejscu naklejenia plastra poduszki elektrycznej ustawionej na małą moc przez pierwsze 10 godzin pojedynczej aplikacji zwiększyło średnią wartość AUC fentanylu 2,2-krotnie, a średnie stężenie na końcu podgrzewania zwiększyło się o 61%.

Dystrybucja

Fentanyl jest szybko dystrybuowany do różnych tkanek i narządów, na co wskazuje duża objętość dystrybucji (3-10 l/kg po podaniu dożylnym). Fentanyl kumuluje się w mięśniach szkieletowych oraz tkance tłuszczowej i wolno uwalnia się do krwi.

W badaniu u pacjentów z chorobą nowotworową leczonych fentanylem w plastrach transdermalnych wiązanie z białkami osocza wynosiło średnio 95% (zakres 77-100%). Fentanyl łatwo przenika przez barierę krew-mózg, przenika również przez barierę łożyskową i do mleka.

Metabolizm

Fentanyl jest substancją czynną o dużym klirensie; jest szybko i w znacznym stopniu metabolizowany, głównie w wątrobie przez CYP3A4. Główny metabolit (norfentanyl) i inne metabolity są nieaktywne. Wydaje się, że skóra nie metabolizuje fentanylu podawanego przezskórnie. Ustalano to w badaniu ludzkich keratynocytów i w badaniach klinicznych, w których za 92% dawki dostarczonej przez system transdermalny odpowiadał niezmienny fentanyl, który pojawiał się w krążeniu ustrojowym.

Wydalenie

Po 72-godzinnej aplikacji średni okres półtrwania fentanylu wynosi od 20 do 27 godzin. W wyniku ciągłego wchłaniania fentanylu z depozytu ze skóry po usunięciu plastra powoduje, że okres półtrwania po podaniu przezskórnym jest 2-3 razy dłuższy niż po podaniu dożylnym.

Po podaniu dożylnym średni całkowity klirens fentanylu w badaniach klinicznych był zwykle w zakresie od 34 do 66 l/godzinę.

Podczas 72-godzinnego dożylnego podawania fentanylu około 75% dawki jest wydalane w moczu, a około 9% z kałem. Fentanyl wydalany jest głównie w postaci metabolitów, a mniej niż 10% w postaci niezminionej substancji czynnej.

Linijowość lub nielinijowość

Uzyskiwane stężenia fentanylu w surowicy są proporcjonalne do wielkości plastrów Fenta MX. Farmakokinetyka transdermalnego fentanylu nie zmienia się podczas wielokrotnej aplikacji.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Istnieje duża zmienność międzyosobniczą farmakokinetyki fentanylu w odniesieniu do stężeń fentanylu, działania terapeutycznego i działań niepożądanych oraz tolerancji na opioidy. Minimalne skuteczne stężenie fentanylu zależy od nasilenia bólu i wcześniejszego stosowania opioidów. Zarówno minimalne skuteczne stężenie, jak i stężenie toksyczne zwiększają się wraz z tolerancją, dlatego nie można określić zakresu optymalnych stężeń fentanylu. Dostosowanie indywidualnej dawki fentanylu musi opierać się na odpowiedzi pacjenta i poziomie tolerancji. Należy pamiętać o opóźnieniu od 12 do 24 godzin po naklejeniu pierwszego plastra i po zwiększeniu dawki.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Dane z badań z zastosowaniem fentanylu podawanego dożylnie wskazują, że u pacjentów w podeszłym wieku klirens fentanylu może być zmniejszony, a okres półtrwania wydłużony. Pacjenci ci mogą być bardziej wrażliwi na działanie substancji czynnej niż pacjenci młodszy. W badaniu z zastosowaniem fentanylu w systemach transdermalnych farmakokinetyka fentanylu u zdrowych osób w podeszłym wieku nie różniła się znacząco w porównaniu ze zdrowymi młodszymi osobami, chociaż maksymalne stężenia w surowicy były mniejsze, a średni okres półtrwania był wydłużony do około 34 godzin. Pacjentów w podeszłym wieku należy uważnie kontrolować, czy nie występują u nich objawy toksyczności fentanylu i, w razie konieczności, zmniejszyć dawkę (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

Oczekuje się, że wpływ zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę fentanylu będzie ograniczony, gdyż wydalanie nerkowe niezmienionego fentanylu wynosi mniej niż 10% i nie ma czynnych metabolitów wydalanych przez nerki. Ponieważ jednak nie badano wpływu zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę fentanylu, należy zachować ostrożność (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy uważnie kontrolować, czy nie występują objawy toksyczności fentanylu i w razie konieczności należy zmniejszyć u nich stosowaną dawkę produktu Fenta MX (patrz punkt 4.4). Dane od osób z marskością wątroby i symulowane dane od osób z zaburzeniami czynności wątroby o różnym nasileniu leczonych transdermalnym fentanylem wskazują na możliwość zwiększenia stężenia fentanylu i zmniejszenia jego klirensu w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością wątroby. Symulacje wskazują, że wartość AUC w stanie stacjonarnym u pacjentów z chorobą wątroby stopnia B wg Childa-Pugha (8 punktów wg Childa-Pugha) może być o około 1,36-krotnie większe niż u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby (stopień A; 5,5 punktu wg Childa-Pugha). U pacjentów z chorobą wątroby stopnia C wg Childa-Pugha (12 punktów wg Childa-Pugha) wyniki wskazują na kumulację stężenia fentanylu przy każdej aplikacji, co powoduje, że wartości AUC w stanie stacjonarnym są u tych pacjentów około 3,72-krotnie większe.

Dzieci i młodzież

Stężenia fentanylu badano u więcej niż 250 dzieci i młodzieży w wielu od 2 do 17 lat po zastosowaniu plastrów z fentanylem w dawkach od 12,5 do 300 µg/h. Wydaje się, że dostosowana do masy ciała wartość klirensu fentanylu (l/godzinę/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, jak u osób dorosłych. Obserwacje te zostały uwzględnione przy ustalaniu zaleceń dotyczących dawkowania u dzieci i młodzieży (patrz punkty 4.2 i 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych toksyczności po podaniu wielokrotnym nie wykazały żadnego zagrożenia dla ludzi.

Przeprowadzono standardowe badania toksycznego wpływu na reprodukcję i rozwój z zastosowaniem fentanylu podawanego pozajelitowo. U szczurów fentanyl nie wpływał na płodność samców. Niektóre badania u samic szczurów wykazały zmniejszoną płodność i zwiększoną śmiertelność zarodków.

Działanie na zarodek było spowodowane toksycznością dla matki, a nie bezpośrednim wpływem substancji na rozwijający się zarodek. W badaniach na dwóch gatunkach zwierząt (szczury i króliki) nie wykazano działania teratogenne. W badaniu rozwoju przed- i pourodzeniowego przeżywalność potomstwa była znamiennie zmniejszona po podaniu dawek, które nieznacznie zmniejszały masę ciała matek. Takie działanie mogło wynikać ze zmienionej opieki matek lub bezpośredniego wpływu fentanylu na potomstwo. Nie obserwowano wpływu na rozwój fizyczny i zachowanie potomstwa.

W badaniach *in vivo* na gryzoniach i bakteriach fentanyl nie wykazywał działania mutagenne. Podobnie jak inne opioidowe leki przeciwbólne, fentanyl indukował *in vitro* działanie mutagenne w hodowlach komórkowych ssaków. Ryzyko działania mutagenne przy stosowaniu dawek

terapeutycznych jest mało prawdopodobne, gdyż działania te występowały tylko przy dużych stężeniach.

Badanie rakotwórczości (codzienne wstrzyknięcia podskórne chlorowodoru fentanylu podawane przez dwa lata szczurom rasy Sprague Dawley) nie wykazało żadnego działania onkogennego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Olej sojowy oczyszczony

Kalafonia, żywica uwodorniona

Warstwa przylegająca:

Poli (2-etyloheksyloakrylan, octan winylu) 1:1

Warstwa zewnętrzna zabezpieczająca:

Polietylenu tereftalan

Warstwa ochronna (usuwana):

Sylikonowany polietylenu tereftalan

Tusz do nadruku

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Systemy transdermalne, plastry są pakowane pojedynczo w saszetki z folii papier/PE/Aluminium/PE w tekturowym pudełku.

Opakowania zawierają 3, 5, 7, 10, 14, 16 i 20 systemów transdermalnych.

Opakowania szpitalne zawierają 5 systemów transdermalnych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Zużyty system transdermalny należy złożyć tak, aby przylepne strony przylegały do siebie, a następnie usunąć w bezpieczny sposób. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH

Biochemiestrasse 10

A-6250 Kundl, Austria

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Fenta MX 25	Pozwolenie nr 12969
Fenta MX 50	Pozwolenie nr 12970
Fenta MX 75	Pozwolenie nr 12971
Fenta MX 100	Pozwolenie nr 12972

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31.07.2008 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 6.06.2013 r

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

07.05.2019