

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fentanyl Actavis, 25 mikrogramów na godzinę, system transdermalny, plaster  
Fentanyl Actavis, 50 mikrogramów na godzinę, system transdermalny, plaster  
Fentanyl Actavis, 75 mikrogramów na godzinę, system transdermalny, plaster  
Fentanyl Actavis, 100 mikrogramów na godzinę, system transdermalny, plaster

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Fentanyl Actavis, 25 mikrogramów na godzinę, system transdermalny, plaster  
Każdy system transdermalny, plaster uwalnia 25 mikrogramów fentanylu na godzinę. Każdy system transdermalny, plaster o powierzchni 7,5 cm<sup>2</sup> zawiera 4,125 mg fentanylu.

Fentanyl Actavis, 50 mikrogramów na godzinę, system transdermalny, plaster  
Każdy system transdermalny, plaster uwalnia 50 mikrogramów fentanylu na godzinę. Każdy system transdermalny, plaster o powierzchni 15 cm<sup>2</sup> zawiera 8,25 mg fentanylu.

Fentanyl Actavis, 75 mikrogramów na godzinę, system transdermalny, plaster  
Każdy system transdermalny, plaster uwalnia 75 mikrogramów fentanylu na godzinę. Każdy system transdermalny, plaster o powierzchni 22,5 cm<sup>2</sup> zawiera 12,375 mg fentanylu.

Fentanyl Actavis, 100 mikrogramów na godzinę, system transdermalny, plaster  
Każdy system transdermalny, plaster uwalnia 100 mikrogramów fentanylu na godzinę. Każdy system transdermalny, plaster o powierzchni 30 cm<sup>2</sup> zawiera 16,5 mg fentanylu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

System transdermalny, plaster

Przezroczysty i bezbarwny plaster z niebieskim nadrukiem na folii zewnętrznej: odpowiednio „fentanyl 25 µg/h”, „fentanyl 50 µg/h”, „fentanyl 75 µg/h” lub „fentanyl 100 µg/h”.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli:

Produkt leczniczy jest wskazany w leczeniu ciężkiego przewlekłego bólu wymagającego ciągłego długoterminowego podawania leków opioidowych.

Dzieci:

Długoterminowe leczenie ciężkiego przewlekłego bólu u dzieci w wieku od 2 lat otrzymujących leki opioidowe.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Dawkowanie produktu Fentanyl Actavis, powinno być indywidualne dla każdego pacjenta, oparte na

ocenie stanu pacjenta oraz podlegać regularnej weryfikacji. 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.

### Wybór dawki początkowej

Wybór dawki początkowej produktu Fentanyl Actavis powinien opierać się na dotychczasowym stosowaniu opioidów. Zaleca się by produkt Fentanyl Actavis stosować u pacjentów wykazujących tolerancję na opioidy oraz brać pod uwagę obecny stan ogólny i medyczny pacjenta, w tym masę ciała, wiek i stopień osłabienia oraz tolerancji na opioidy.

### Dorośli

#### *Pacjenci otrzymujący wcześniej opioidy*

W celu zamiany doustnie lub parenteralnie stosowanych opioidów na produkt Fentanyl Actavis należy zastosować procedurę Przeliczanie potencjału analgetycznego przedstawioną poniżej. Dawkowanie może być następnie zwiększane lub zmniejszane w razie potrzeby o 12 µg/h lub 25 µg/h, aby osiągnąć najmniejszą skuteczną dawkę produktu Fentanyl Actavis, zależną od odpowiedzi klinicznej i dodatkowego zapotrzebowania na leki przeciwbólowe.

#### *Pacjenci wcześniej nieprzyjmujący opioidów*

Zasadniczo nie zaleca się podawania transdermalnie opioidów pacjentom którzy wcześniej ich nie przyjmowali. Należy rozważyć inne sposoby podania (doustnie, parenteralnie). Aby uniknąć przedawkowania zaleca się, aby u tych pacjentów zastosować najpierw małe dawki opioidów o natychmiastowym uwalnianiu (np.: morfina, hydromorfon, oksykodon, tramadol i kodeina) w celu osiągnięcia dawki ekwianalgetycznej odpowiadającej uwalnianiu 12 µg/h lub 25 µg/h fentanylu w systemie transdermalnym. Pacjenci wówczas mogą być przestawieni na produkt Fentanyl Actavis. Plastry uwalniające 12 µg/h są dostępne i należy je stosować przy rozpoczynaniu dawkowania.

W sytuacji, gdy nie jest możliwe podawanie opioidów doustnie a fentanyl podawany przez system transdermalny pozostaje jedyną opcją terapeutyczną u pacjentów wcześniej nieprzyjmujących opioidów, należy rozważyć najmniejszą dawkę początkową (tj. 12 µg/h). W tych okolicznościach pacjent musi być dokładnie obserwowany. Ryzyko wystąpienia ciężkiej zagrażającej życiu depresji oddechowej występuje nawet podczas stosowania najmniejszej dawki fentanylu podawanego w systemie transdermalnym 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 Fentanyl Actavis powinna opierać się na dawce dobowej wcześniej przyjmowanego opioidu. Aby obliczyć właściwą dawkę początkową należy postępować następująco:

1. Obliczyć 24-godzinną dawkę (mg/dobę) aktualnie przyjmowanego opioidu.
2. Zamienić uzyskaną dawkę na równoważną przeciwbólowo (ekwianalgetyczną) dawkę doustną morfiny wykorzystując mnożniki z Tabeli 1 dla odpowiedniej drogi podania.
3. W celu przeliczenia dobowego zapotrzebowania na morfinę na równoważną dawkę produktu Fentanyl Actavis należy użyć Tabeli 2 lub Tabeli 3 w następujący sposób:
  - a. Tabela 2 jest dla pacjentów dorosłych, u których istnieje potrzeba zmiany opioidu lub schematu podawania lub u pacjentów mniej stabilnych klinicznie (przelicznik zamiany doustnej morfiny na fentanyl w systemie transdermalnym wynosi około 150:1).
  - b. Tabela 3 jest dla pacjentów dorosłych, którzy otrzymują opioidy w stabilnym i dobrze tolerowanym schemacie (przelicznik zamiany doustnej morfiny na fentanyl w systemie transdermalnym wynosi około 100:1).

Tabela 1: Przeliczenie potencjału analgetycznego – Przeliczniki dawki dobowej wcześniej stosowanych opioidów na równoważną dobową doustną dawkę morfiny (mg/dobę wcześniejszy opioid x mnożnik = równoważna dobową doustną dawkę morfiny)

Wcześniejszy opioid	Droga podania	Mnożnik
morfina	doustna	1 <sup>a</sup>
	parenteralna	3
buprenorfina	podjęzykowa	75
	parenteralna	100
kodeina	doustna	0.15
	parenteralna	0.23 <sup>b</sup>
diamorfina	doustna	0.5
	parenteralna	6 <sup>b</sup>
fentanyl	doustna	-
	parenteralna	300
hydromorfon	doustna	4
	parenteralna	20 <sup>b</sup>
ketobemidon	doustna	1
	parenteralna	3
leworfanol	doustna	7.5
	parenteralna	15 <sup>b</sup>
metadon	doustna	1.5
	parenteralna	3 <sup>b</sup>
oksykodon	doustna	1.5
	parenteralna	3
oksymorfon	doodbytnicza	3
	parenteralna	30 <sup>b</sup>
petydyna	doustna	-
	parenteralna	0.4 <sup>b</sup>
tapentadol	doustna	0.4
	parenteralna	-
tramadol	doustna	0.25
	parenteralna	0.3

<sup>a</sup> Wskaźnik siły działania morfiny podawanej doustnie i domięśniowo, został ustalony w oparciu o doświadczenie kliniczne u pacjentów z bólem przewlekłym.

<sup>b</sup> W oparciu o badania, w których pojedyncza, podawana domięśniowo dawka każdego z wymienionych leków była porównywana z morfiną w celu określenia względnej siły działania. Podane dawki doustne to te, które są zalecane przy zamianie drogi podania z parenteralnej na doustną.

Referencje: Na podstawie 1) Foley KM. The treatment of cancer pain. NEJM 1985; 313 (2): 84-95 and 2) McPherson ML. Introduction to opioid conversion calculations. In: Demystifying Opioid Conversion Calculations: A Guide for Effective Dosing. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists; 2010:1-15.

Tabela 2: Zalecana dawka początkowa przezskórnie uwalnianego fentanylu ustalona na podstawie dobowej dawki doustnie podawanej morfiny (dla pacjentów dorosłych, u których istnieje potrzeba zmiany opioidu lub schematu podawania lub u pacjentów mniej stabilnych klinicznie: przelicznik zamiany doustnej morfiny na fentanyl w systemie transdermalnym wynosi około 150:1)<sup>1</sup>.

Dobowa dawka morfiny podawanej doustnie (mg/dobę)	Przezskórnie uwalniana dawka fentanylu (µg/h)
<90	12
90-134	25
135-224	50

<b>Dobowa dawka morfiny podawanej doustnie (mg/dobę)</b>	<b>Przezskórnio uwalniana dawka fentanylu (µg/h)</b>
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

<sup>1</sup> W badaniach klinicznych przedstawione zakresy dawek doustnie podawanej morfiny stanowiły podstawę do przeliczenia na odpowiednie dawki fentanylu w systemie transdermalnym.

Tabela 3: *Zalecana dawka początkowa przezskórnio uwalnianego fentanylu ustalona na podstawie dobowej dawki doustnie podawanej morfiny (dla pacjentów ze zrównoważoną i dobrze tolerowaną terapią opioidami: przelicznik zamiany doustnej morfiny na fentanyl w systemie transdermalnym wynosi około 100:1))*

<b>Dobowa dawka morfiny podawanej doustnie (mg/dobę)</b>	<b>Przezskórnio uwalniana dawka fentanylu (µg/h)</b>
≤44	12
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

Wstępna ocena działania przeciwbólowego produktu Fentanyl Actavis nie powinna być przeprowadzana przed upływem 24 godzin od zastosowania pierwszego plastra, ze względu na stopniowe zwiększanie się stężenia fentanylu w surowicy krwi, które dokonuje się w tym czasie. Poprzednie leczenie przeciwbólowe należy stopniowo wycofywać od momentu pierwszego zastosowania plastra, aż do momentu uzyskania skutecznego działania przeciwbólowego produktu leczniczego Fentanyl Actavis.

#### *Dobór dawki i leczenie podtrzymujące*

Plaster produktu leczniczego Fentanyl Actavis należy zmieniać co 72 godziny.

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

W przypadku konieczności zastosowania dawki większej niż 100 µg/h można zastosować więcej niż jeden plaster Fentanyl Actavis. Pacjenci mogą wymagać okresowo dodatkowych dawek krótko działającego leku przeciwbólowego w celu opanowania „ból przebijającego”. W przypadku, gdy dawka produktu leczniczego Fentanyl Actavis przekracza dawkę 300 µg/h, należy wziąć pod uwagę możliwość zastosowania dodatkowej lub alternatywnej metody podawania opioidów.

Jeśli po stosowaniu pierwszego plastra działanie przeciwbólowe jest niewystarczające, plaster może być zmieniony po 48 godzinach na plaster o tej samej mocy lub dawka może być zwiększona po 72 godzinach.

Jeśli zaistnieje potrzeba zmiany plastra (np. plaster odklei się) przed upłynięciem 72 godzin, plaster może być zmieniony na plaster o tej samej mocy i przyklejony w innym miejscu ciała. Może to skutkować zwiększeniem stężenia fentanylu w surowicy (patrz punkt 5.2) a pacjenta należy dokładnie obserwować.

#### *Przerwanie stosowania produktu Fentanyl Actavis*

Jeśli konieczne jest przerwanie stosowania produktu leczniczego Fentanyl Actavis, jego zastąpienie innymi opioidami należy rozpocząć od małej dawki i stopniowo ją zwiększać. Jest to spowodowane stopniowym zmniejszeniem się stężenia fentanylu po usunięciu plastra. Zmniejszenie stężenia fentanylu w surowicy o 50% może trwać 20 godzin lub więcej. Ogólnie przyjętą zasadą postępowania jest stopniowe zmniejszanie dawki opioidów w celu uniknięcia objawów z odstawienia (patrz punkt 4.8.).

U niektórych pacjentów możliwe jest wystąpienie objawów po odstawieniu opioidów w następstwie zmiany na inne leczenie lub dostosowania dawki.

Nie należy wykorzystywać danych zawartych w Tabelach 1, 2 i 3 w celu zamiany fentanylu w systemie transdermalnym na inny produkt leczniczy, by uniknąć wyznaczenia nieprawidłowej dawki analgetycznej i możliwego przedawkowania.

#### *Szczególne grupy pacjentów*

##### *Pacjenci w podeszłym wieku*

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

U pacjentów w podeszłym wieku, którzy wcześniej nie przyjmowali opioidów należy rozważyć czy korzyści przeważają nad ryzykiem. W takiej sytuacji, jako dawkę początkową można zastosować tylko fentanyl w systemie transdermalnym w dawce 12 µg/h.

##### *Zaburzenia czynności nerek i wątroby*

Pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby należy dokładnie obserwować a dawkę indywidualnie dobierać na podstawie stanu pacjenta (patrz punkty 4.4 i 5.2).

U pacjentów, którzy wcześniej nie przyjmowali opioidów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby należy rozważyć czy korzyści przeważają nad ryzykiem. W takiej sytuacji, jako dawkę początkową można zastosować tylko fentanyl w systemie transdermalnym w dawce 12 µg/h.

##### *Dzieci i młodzież*

###### *Młodzież w wieku 16 lat i powyżej:*

Stosować dawkowanie jak u dorosłych.

###### *Dzieci i młodzież w wieku od 2 do 16 lat:*

Fentanyl Actavis należy podawać tylko tolerującym opioidy pacjentom w wieku od 2 do 16 lat, którzy otrzymują już równoważnik co najmniej 30 mg doustnej morfiny na dobę. W celu zmiany z podawanych doustnie lub parenteralnie opioidów na Fentanyl Actavis należy zapoznać się z zasadami

zamiany dawek ekwiwalentycznych leków (Tabela 1) oraz zalecanymi dawkami produktu Fentanyl Actavis ustalonymi w oparciu o dobową dawkę morfiny w postaci doustnej (Tabela 4).

Tabela 4: *Zalecana u dzieci i młodzieży<sup>1</sup> dawka przezskórnego fentanylu ustalona na podstawie dobowej dawki doustnie podawanej morfiny<sup>2</sup>.*

<b>Dobowa dawka morfiny podawanej doustnie (mg/dobę)</b>	<b>Przezskórnie uwalniana dawka fentanylu (µg/h)</b>
30-44	12
45-134	25

<sup>1</sup> Zamiana na fentanyl w systemie transdermalnym w dawkach większych niż 25 µg/h następuje w taki sam sposób u dzieci jak u osób dorosłych (patrz Tabela 2).

<sup>2</sup> W badaniach klinicznych przedstawione zakresy dawek doustnie podawanej morfiny stanowiły podstawę do przeliczenia na odpowiednie dawki fentanylu w systemie transdermalnym.

W dwóch badaniach dotyczących dzieci, dawka fentanylu w postaci systemu transdermalnego, plastra została wyliczona ostrożnie: 30 mg do 44 mg doustnej morfiny na dobę (lub odpowiadająca jej dawka innego opioidu) odpowiada jednemu plasterowi z fentanylem o szybkości uwalniania 12 µg/h. Należy zauważyć, że ww. schemat ma zastosowanie wyłącznie w przypadku zamiany leczenia z doustnej morfiny (lub jej ekwiwalentem) na leczenie fentanylem w postaci systemu transdermalnego, plastra. Schematu tego nie można zaś stosować do zamiany fentanylu w systemie transdermalnym na inne opioidy ze względu na możliwość przedawkowania.

Działanie przeciwbólowe pierwszej dawki fentanylu w postaci systemu transdermalnego, plastra nie będzie optymalne przez pierwsze 24 godziny. Dlatego też podczas pierwszych 12 godzin po zmianie na Fentanyl Actavis pacjent powinien otrzymać poprzednio stosowaną dawkę leku przeciwbólowego. W czasie kolejnych 12 godzin dawkę leków przeciwbólowych należy ustalać w zależności od potrzeb klinicznych.

Zaleca się, aby przez co najmniej 48 godzin po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Fentanyl Actavis lub po zwiększeniu dawki, dziecko było monitorowane pod kątem wystąpienia działań niepożądanych, które mogą obejmować hipowentylację (patrz punkt 4.4).

Produktu Fentanyl Actavis nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 2 lat, gdyż nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności.

#### *Zwiększanie dawki i leczenie podtrzymujące u dzieci*

Plastry Fentanyl Actavis należy zmieniać co 72 godziny. Dawkę dostosować indywidualnie do osiągnięcia równowagi między skutecznością przeciwbólową a tolerancją. Zwiększanie dawki nie może być dokonywane częściej, niż co 72 godziny. Jeśli działanie przeciwbólowe produktu leczniczego Fentanyl Actavis jest niewystarczające, należy podać uzupełniająco morfinę lub inny krótko działający lek opioidowy. Zależnie od potrzeby zastosowania dodatkowego leku przeciwbólowego i od nasilenia bólu u dziecka, można podjąć decyzję o zastosowaniu większej dawki. W celu dostosowania dawki należy zwiększać ją stopniowo o 12 µg/h.

#### Sposób podawania

Fentanyl Actavis jest podawany przezskórnie.

Produkt leczniczy Fentanyl Actavis należy nakładać na płaską powierzchnię klatki piersiowej lub górną część ramion na niepodrażnioną i nienapromienioną skórę.

U małych dzieci preferowanym miejscem naklejenia plastra jest górna część pleców, aby zmniejszyć ryzyko odklejenia plastra przez dziecko.

Należy wybrać nieowłosioną powierzchnię skóry. Jeżeli nie jest to możliwe, włosy w miejscu nałożenia należy usunąć (nie golić). Jeżeli miejsce naklejenia Fentanyl Actavis wymaga oczyszczenia przed nałożeniem plastra, należy użyć do tego celu wody. Nie należy stosować mydeł, olejków,

balsamów lub innych środków mogących powodować podrażnienie skóry lub zmianę jej właściwości. Skórę należy dokładnie osuszyć przed zastosowaniem plastra.

Plastrów, które są przecięte, podzielone lub uszkodzone w jakikolwiek sposób, nie należy stosować.

Produkt leczniczy Fentanyl Actavis należy nakleić niezwłocznie po wyjęciu z zamkniętego opakowania. Plaster należy wyjąć z saszetki ochronnej przez karbowane wycięcie (które znajduje się blisko wierzchołka strzałki na etykiecie opakowania) a następnie należy ostrożnie rozerwać materiał opakowania. Jeśli do otwierania opakowania używa się nożyczek, to należy stosować je blisko krawędzi zewnętrznej, tak aby nie uszkodzić plastra znajdującego się w środku.

Plaster jest zabezpieczony warstwą ochronną. Należy zgiąć plaster w połowie i usunąć obie połowy warstwy ochronnej. Należy unikać dotykania klejącej strony plastra. Przykleić plaster na skórę, stosując lekki ucisk dłońią przez około 30 sekund. Należy upewnić się, czy plaster przylega całkowicie, szczególnie na obrzeżach. Następnie należy umyć ręce czystą wodą.

Plaster Fentanyl Actavis może być noszony na skórze przez 72 godziny bez przerwy. Nowy plaster, po usunięciu poprzedniego plastra, należy nakleić w innym miejscu na skórze. Przed naklejeniem nowego plastra na tę samą powierzchnię skóry powinno upłynąć kilka dni.

Ponieważ plaster jest chroniony przez wodoodporną folię zewnętrzną, może być również noszony podczas mycia pod prysznicem.

Czasami może być konieczne dodatkowe przymocowanie plastra.

Jeśli po usunięciu plastra pozostaną na skórze ślady, można je zmyć dużą ilością mydła i wody. Nie należy stosować alkoholu ani innych rozpuszczalników, ponieważ ze względu na działanie plastra mogą one przenikać przez skórę.

#### **4.3 Przeciwwskazania**

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

Ostry lub pooperacyjny ból, ze względu na brak możliwości dostosowania dawki w krótkim czasie oraz związanego z tym ryzyka wystąpienia ciężkich i zagrażających życiu zaburzeń oddechowych.

Ciężka depresja oddechowa.

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

PACJENTÓW, U KTÓRYCH WYSTĄPIŁY CIĘŻKIE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE, NALEŻY MONITOROWAĆ PRZEZ CO NAJMNIEJ 24 GODZINY PO ODSTAWIENIU PRODUKTU FENTANYL ACTAVIS LUB DŁUŻEJ, JEŚLI WYMAGAJĄ TEGO OBJAWY KLINICZNE, PONIEWAŻ STĘŻENIA FENTANYLU W OSOCZU MALEJĄ STOPNIOWO I ULEGAJĄ ZMNIEJSZENIU O OKOŁO 50% W CIĄGU 20 DO 27 GODZIN.

Należy poinstruować pacjentów i ich opiekunów, że produkt Fentanyl Actavis zawiera substancję czynną w ilości zagrażającej życiu, w szczególności, dzieci. Dlatego wszystkie plastry należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci (zarówno przed jak i po użyciu).

#### Brak tolerancji u pacjentów nieprzyjmujących wcześniej opioidów.

W bardzo rzadkich przypadkach zastosowanie fentanylu w systemie transdermalnym, jako inicjującej terapii opioidami u pacjentów nieprzyjmujących wcześniej opioidów, w szczególności u pacjentów z bólem nienowotworowym, wiązało się z wystąpieniem znaczącej klinicznie depresji oddechowej i (lub) zgonu. Ryzyko ciężkiej lub zagrażającej życiu hipowentylacji występuje nawet w przypadku stosowania najniższych dawek produktu leczniczego Fentanyl Actavis podczas rozpoczynania leczenia u pacjentów, którzy dotychczas nie przyjmowali opioidów, w szczególności u pacjentów w

podeszłym wieku, lub z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek. Rozwój tolerancji jest osobniczo zmienny. Zaleca się, aby produkt Fentanyl Actavis był stosowany u pacjentów, którzy wykazali tolerancję na opioidy (patrz punkt 4.2).

#### Depresja oddechowa

Produkt leczniczy Fentanyl Actavis może powodować u niektórych pacjentów depresję oddechową i dlatego muszą oni być obserwowani. Depresja oddechowa może utrzymywać się po usunięciu plastra. Prawdopodobieństwo wystąpienia depresji oddechowej zwiększa się wraz ze zwiększaniem dawki fentanylu w systemie transdermalnym (patrz punkt 4.9). Substancje działające na ośrodkowy układ nerwowy (OUN) mogą pogłębiać depresję oddechową (patrz punkt 4.5).

#### Przewlekłe choroby płuc

U pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc lub innymi chorobami płuc, leczenie produktem leczniczym Fentanyl Actavis może spowodować cięższe działania niepożądane. U tych pacjentów opioidy mogą zmniejszać częstość oddechów i zwiększać opór w drogach oddechowych.

#### Uzależnienie i ryzyko nadużywania

W wyniku wielokrotnego stosowania leku może dojść do rozwoju tolerancji i uzależnienia psychicznego i fizycznego.

Fentanyl może być nadużywany, podobnie jak w przypadku innych agonistów receptorów opioidowych. Nadużywanie lub celowe niewłaściwe stosowanie produktu Fentanyl Actavis może skutkować przedawkowaniem i (lub) śmiercią. Pacjenci z uzależnieniem od leków lub nadużywający alkoholu w wywiadzie są bardziej narażeni na rozwój uzależnienia i nadużywanie opioidów. Pacjenci ze zwiększonym ryzykiem nadużywania opioidów mogą być wciąż odpowiednio leczeni opioidami w postaciach o zmodyfikowanym uwalnianiu, jednak będą wymagali monitorowania pod kątem wystąpienia oznak niewłaściwego stosowania, nadużywania lub uzależnienia.

#### Stany dotyczące ośrodkowego układu nerwowego w tym zwiększone ciśnienie śródczaszkowe

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Fentanyl Actavis u osób szczególnie wrażliwych na skutki retencji dwutlenku węgla w obrębie jamy czaszki, tak jak u osób z objawami podwyższonego ciśnienia śródczaszkowego, zaburzeniami świadomości lub śpiączką. Fentanyl Actavis należy stosować z ostrożnością u pacjentów z guzami mózgu.

#### Choroby serca

Fentanyl może powodować bradykardię i dlatego należy stosować z ostrożnością u pacjentów z bradyarytmią.

#### Niedociśnienie

Opioidy mogą powodować niskie ciśnienie tętnicze krwi, zwłaszcza u pacjentów z hipowolemią. Istniejące objawowe niedociśnienie i (lub) hipowolemię należy wyrównać przed rozpoczęciem leczenia fentanylem w postaci systemu transdermalnego, plastra.

#### Zaburzenia czynności wątroby

Fentanyl jest metabolizowany w wątrobie do nieaktywnych metabolitów, dlatego u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby eliminacja leku może być opóźniona. Jeśli pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby stosują produkt leczniczy Fentanyl Actavis, należy poddać wnikliwej obserwacji, czy nie występują u nich objawy toksyczności i w razie konieczności należy im zmniejszyć dawkę leku (patrz punkt 5.2).

#### Zaburzenia czynności nerek

Chociaż nie spodziewa się, by zaburzenia czynności nerek wpływały na wydalanie fentanylu w stopniu istotnym klinicznie, należy zachować ostrożność, gdyż nie badano właściwości farmakokinetycznych fentanylu w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.2). W przypadku stosowania produktu leczniczego Fentanyl Actavis u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, należy uważnie obserwować, czy nie występują u nich objawy toksyczności i w razie konieczności należy zmniejszyć im dawkę leku. U pacjentów wcześniej nieleczonych opioidami z zaburzeniami czynności nerek



występują dodatkowe ograniczenia (patrz punkt 4.2).

#### Pacjenci z gorączką i (lub) narażeni na zewnętrzne źródła ciepła

Stężenie fentanylu w surowicy może wzrosnąć, jeżeli temperatura ciała wzrasta (patrz punkt 5.2). Pacjenci, u których wystąpi gorączka, należy poddać obserwacji, czy nie występują u nich działania niepożądane związane ze stosowaniem opioidów i jeśli to konieczne dawkę produktu leczniczego Fentanyl Actavis należy dostosować. Istnieje możliwość, że wystąpi zależne od temperatury przyspieszenie uwalniania fentanylu z plastra, co może spowodować przedawkowanie i śmierć.

Należy ostrzec wszystkich pacjentów, aby unikali ekspozycji miejsca przyklejenia plastra na bezpośrednie zewnętrzne źródło ciepła, tj. poduszki rozgrzewające, koce elektryczne, podgrzewane łóżka wodne, lampy rozgrzewające lub opalające, opalanie, termofory, sauny i kąpiele w wannie z ciepłym hydromasażem.

#### Zespół serotoninowy

Zaleca się zachowanie ostrożności, gdy produkt leczniczy Fentanyl Actavis jest stosowany jednocześnie z lekami wpływającymi na przekąźnictwo serotoninergiczne.

Może rozwinąć się potencjalnie zagrażający życiu zespół serotoninowy podczas jednoczesnego stosowania leków serotoninergicznych, takich jak inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny (SSRI), inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny i noradrenaliny (SNRI) oraz leków, które zaburzają metabolizm serotoniny [w tym inhibitory monoaminooksydazy (MAO)]. Może to wystąpić podczas stosowania zalecanych dawek.

Zespół serotoninowy może obejmować zmiany stanu psychicznego (np. pobudzenie, omamy, śpiączkę), niestabilność układu autonomicznego (np. tachykardię, wahania ciśnienia tętniczego, hipertermię), zaburzenia nerwowomięśniowe (np. hiperrefleksja, zaburzenia koordynacji, sztywność), i (lub) objawy żołądkowo-jelitowe (np. nudności, wymioty, biegunka).

Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Fentanyl Actavis w razie podejrzenia wystąpienia zespołu serotoninowego.

#### Interakcje z innymi produktami leczniczymi

##### *Inhibitory CYP3A4*

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Fentanyl Actavis z inhibitorami cytochromu P450 3A4 (CYP3A4) może spowodować wzrost stężenia fentanylu w osoczu, co może nasilić lub przedłużyć zarówno działania terapeutyczne jak i działania niepożądane, w tym ciężką depresję oddechową. Dlatego nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Fentanyl Actavis z inhibitorami CYP3A4, chyba że korzyści przeważają nad zwiększonym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych. Zasadniczo, pacjent powinien odczekać 2 dni od przerwania leczenia inhibitorem CYP3A4 do zastosowania pierwszego plastra Fentanyl Actavis. Jednakże, utrzymywanie się inhibicji 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 Fentanyl Actavis należy sprawdzić okres półtrwania i czas trwania inhibicji substancji czynnej w informacji o produkcie inhibitora CYP3A4. U pacjenta leczonego produktem Fentanyl Actavis należy odczekać, co najmniej 1 tydzień od usunięcia ostatniego plastra zanim rozpocznie się leczenie inhibitorem CYP3A4. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania produktu Fentanyl Actavis z inhibitorem CYP3A4 zaleca się uważną obserwację objawów podmiotowych i przedmiotowych nasilonego lub wydłużonego działania terapeutycznego i działań niepożądanych fentanylu (w szczególności depresji oddechowej) i w razie konieczności należy zmniejszyć dawkę lub przerwać stosowanie produktu Fentanyl Actavis (patrz punkt 4.5).

#### Przypadkowe narażenie na działanie fentanylu z powodu przeniesienia plastra

Przypadkowe przeniesienie plastra z fentanylem na skórę innej osoby (zwłaszcza dziecka), także podczas dzielenia łóżka lub bliskiego kontaktu fizycznego z osobą noszącą plaster, może doprowadzić do przedawkowania opioidów przez osobę nienoszącą plastra. Należy poinformować pacjentów, że jeśli dojdzie do przypadkowego przeniesienia plastra, należy go natychmiast usunąć ze skóry osoby, na którą został przeniesiony (patrz punkt 4.9).

#### Pacjenci w podeszłym wieku

Dane z badań dotyczących dożylnego podawania fentanylu sugerują, że pacjenci w podeszłym wieku mogą mieć zmniejszony klirens leku i wydłużony okres półtrwania oraz mogą być bardziej wrażliwi na działanie substancji czynnej niż młodszy pacjenci. Jeżeli pacjenci w podeszłym wieku stosują produkt Fentanyl Actavis, powinni być poddani wnikliwej obserwacji pod kątem wystąpienia objawów toksyczności i w razie konieczności dawkę leku należy u nich zmniejszyć (patrz punkt 5.2).

#### Przewód pokarmowy

Opioidy zwiększają napięcie i zmniejszają skurcze propulsywne mięśni gładkich w przewodzie żołądkowo-jelitowym. Wynikające z tego wydłużenie czasu trawienia pokarmu może odpowiadać za powstawanie zapań po zastosowaniu fentanylu. Pacjentom należy doradzić podjęcie działań zapobiegających zapań oraz powinno rozważyć się profilaktyczne stosowanie środków przeczyszczających. Wyjątkową ostrożność należy zachować u pacjentów z przewlekłymi zapańcami. W przypadku wystąpienia lub podejrzenia porażennej niedrożności jelit należy zaprzestać stosowania produktu leczniczego Fentanyl Actavis.

#### Pacjenci z myasthenia gravis

Mogą wystąpić drgawki niepadaczkowe (mio)kloniczne. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z myasthenia gravis.

#### Jednoczesne stosowanie z opioidami o mieszanym, agonistyczno-antagonistycznym mechanizmie działania

Należy unikać jednoczesnego stosowania z buprenorfiną, nalbufiną i pentazocyną (patrz punkt 4.5).

#### Rezonans magnetyczny

Fentanyl w postaci systemu transdermalnego, plaster zawiera metal. Przed wykonaniem rezonansu magnetycznego należy usunąć plaster, ponieważ może on się nagrzać podczas badania i spowodować oparzenia skórne w miejscu aplikacji.

#### Stosowanie u dzieci

Nie należy stosować produktu Fentanyl Actavis u dzieci, u których nie stosowano wcześniej opioidów (patrz punkt 4.2). Ryzyko wystąpienia ciężkiej lub zagrażającej życiu hipowentylacji istnieje niezależnie od zastosowanej dawki systemu transdermalnego Fentanyl Actavis.

Nie przeprowadzono badań z zastosowaniem fentanylu w postaci systemu transdermalnego, plaster u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Produkt Fentanyl Actavis należy podawać wyłącznie dzieciom w wieku 2 lub więcej lat, tolerującym opioidy (patrz punkt 4.2).

Aby uniknąć przypadkowego połknięcia przez dziecko, należy zachować ostrożność przy wyborze miejsca aplikacji produktu Fentanyl Actavis (patrz punkty 4.2 i 6.6) i kontrolować, czy system transdermalny ściśle przylega do skóry.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

#### Interakcje farmakodynamiczne

##### Leki działające na ośrodkowy układ nerwowy i alkohol

Jednoczesne stosowanie innych leków działających hamująco na ośrodkowy układ nerwowy (OUN), (w tym opioidów, leków uspokajających, nasennych, preparatów do znieczulenia ogólnego, fenotiazyn, leków uspakajających, leków przeciwhistaminowych powodujących uspokojenie oraz

napojów alkoholowych) oraz leków zwiotczających mięśnie szkieletowe, może spowodować dodatkowe działanie hamujące; hipowentylację, niedociśnienie tętnicze, głęboką sedację, śpiączkę lub zgon. Dlatego też stosowanie każdego z tych leków jednocześnie z produktem leczniczym Fentanyl Actavis wymaga szczególnej opieki i obserwacji.

#### Inhibitory monoaminooksydazy (IMAO)

Produkt Fentanyl Actavis nie jest zalecany do stosowania u pacjentów, którzy wymagają jednoczesnego podawania inhibitorów monoaminooksydazy (IMAO). Odnotowano ciężkie i nieprzewidywalne interakcje z IMAO, w tym skutkujące nasileniem działania opioidów lub nasileniem działania serotonergicznego. Dlatego produktu Fentanyl Actavis nie należy stosować przed upływem 14 dni od zakończenia terapii IMAO.

#### Leki serotonergiczne

Jednoczesne stosowanie fentanylu z lekami serotonergicznymi, takimi jak inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny (SSRI), inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny i noradrenaliny (SNRI) lub inhibitorów monoaminooksydazy (IMAO), może zwiększyć ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego, stanu potencjalnie zagrażającego życiu.

#### Jednoczesne stosowanie opioidów o mieszanym, agonistyczno-antagonistycznym mechanizmie działania

Jednoczesne stosowanie buprenorfiny, nalbufiny lub pentazocyny z produktem Fentanyl Actavis nie jest zalecane. Posiadają one wysokie powinowactwo do receptorów opioidowych ze względnie małą aktywnością wewnętrzną i w ten sposób częściowo antagonizują działanie przeciwbólowe fentanylu, oraz mogą wywoływać objawy z odstawienia u pacjentów uzależnionych od opioidów (patrz punkt 4.4).

#### Interakcje farmakokinetyczne

##### Inhibitory CYP3A4

Fentanyl jest substancją czynną o dużym klirensie, jest szybko metabolizowany głównie przez CYP3A4.

Jednoczesne stosowanie przezskórnie uwalnianego fentanylu z inhibitorami cytochromu P450 3A4 (CYP3A4) może spowodować wzrost stężenia fentanylu w osoczu, co może nasilić lub wydłużyć zarówno działanie terapeutyczne, jak i działania niepożądane, mogą także spowodować ciężką depresję oddechową. 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 pacjenta (patrz też punkt 4.4). Przykłady substancji czynnych, które mogą zwiększać stężenie fentanylu: 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 krótkodziałającym podaniem dożylnym fentanylu, zmniejszenie klirensu fentanylu wynosiło zwykle  $\leq 25\%$ , chociaż przy stosowaniu rytonawiru (silny inhibitor CYP3A4), klirens fentanylu zmniejszył się średnio 67%. Nasilenie interakcji inhibitorów CYP3A4 z długotrwale podawanym fentanylem przezskórnym nie jest znane, lecz może być większe niż przy podawaniu krótkodziałających postaci dożylnych.

##### Induktory CYP3A4

Jednoczesne stosowanie fentanylu podawanego przezskórnie z induktorami CYP3A4 może powodować zmniejszenie stężenia fentanylu w osoczu i osłabiać działanie terapeutyczne. Należy zachować ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu induktorów CYP3A4 i produktu Fentanyl Actavis. Konieczne może być zwiększenie dawki produktu Fentanyl Actavis lub zmiana na inną przeciwbólową substancję czynną. Przed przerwaniem stosowania induktora należy rozważyć zmniejszenie dawki fentanylu i uważnie obserwować pacjenta. Działanie induktora zmniejsza się

stopniowo i może spowodować zwiększenie stężenia fentanylu w osoczu, a tym samym nasilenie lub wydłużenie zarówno działania terapeutycznego, jak i działań niepożądanych i może powodować ciężką depresję oddechową. Należy kontynuować uważną obserwację stanu pacjenta do uzyskania stabilizacji działania leku. Przykłady substancji czynnych, które mogą zmniejszać stężenie fentanylu: karbamazepina, fenobarbital, fenytoina i ryfampicyna (lista nie jest wyczerpująca).

#### Dzieci

Badania interakcji przeprowadzono tylko u dorosłych.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania fentanylu podawanego przezskórnie u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Nie jest znane potencjalne zagrożenie dla człowieka, jakkolwiek obserwowano, że fentanyl stosowany dożylnie do znieczulenia w ciąży przenikał przez łożysko. Po długotrwałym stosowaniu fentanylu podawanego przezskórnie w okresie ciąży, zgłaszano objawy odstawiennicze u noworodków. Produktu Fentanyl Actavis nie należy stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Nie zaleca się stosowania produktu Fentanyl Actavis podczas porodu, ponieważ nie należy go stosować w ostrym lub pooperacyjnym bólu (patrz punkt 4.3). Ponadto, ze względu na przenikanie przez łożysko, zastosowanie Fentanylu Actavis podczas porodu może spowodować depresję oddechową u noworodka.

#### Karmienie piersią

Fentanyl przenika do mleka ludzkiego i może spowodować sedację i (lub) depresję oddechową u karmionego piersią dziecka. Dlatego należy przerwać karmienie piersią na czas leczenia produktem Fentanyl Actavis i nie karmić co najmniej 72 godziny od usunięcia plastra.

#### Płodność

Brak danych klinicznych dotyczących wpływu fentanylu na płodność. W niektórych badaniach u szczurów stwierdzono 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**

Fentanyl Actavis może zaburzać psychiczną i (lub) fizyczną zdolność niezbędną do wykonywania potencjalnie niebezpiecznych czynności takich jak prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

Bezpieczeństwo stosowania podawanego przezskórnie fentanylu w leczeniu przewlekłego bólu nowotworowego lub nienowotworowego oceniono u 1565 dorosłych osób i 289 dzieci uczestniczących w 11 badaniach klinicznych (1 badanie z podwójnie ślełą próbą z grupą kontrolną placebo; 7 otwartych badań z aktywną grupą kontrolną; 3 otwarte badania bez grupy kontrolnej). Od pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę podawanego przezskórnie fentanylu, uzyskano dane dotyczące bezpieczeństwa. Na podstawie połączonych danych dotyczących bezpieczeństwa pochodzących z tych badań klinicznych najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (z częstością  $\geq 10\%$ ) były: nudności (35,7%), wymioty (23,2%), zaparcia (23,1%), senność (15,0%), zawroty głowy (13,1%) i bóle głowy (11,8%).

Działania niepożądane w tych badaniach klinicznych zgłaszane podczas stosowania przezskórnego fentanylu, w tym wspomniane powyżej oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu są wymienione poniżej w Tabeli 5.

Zastosowano następującą konwencję dotyczącą kategorii częstości:  
bardzo często ( $\geq 1/10$ )

często ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )

rzadko  $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ )

bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ )

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

Działania niepożądane przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów w kolejności zgodnej ze zmniejszającym się nasileniem w każdej kategorii częstości.

<b>Tabela 5: Działania niepożądane stwierdzone u dorosłych i dzieci</b>					
<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Kategoria częstości</b>				
	<b>Bardzo często</b>	<b>Często</b>	<b>Niezbyt często</b>	<b>Rzadko</b>	<b>Nieznana</b>
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>		nadwrażliwość			wstrząs anafilaktyczny, reakcje anafilaktyczne, reakcje anafilaktyoidalne
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>		jadłowstręt			
<i>Zaburzenia psychiczne</i>		bezsenność, depresja, niepokój, stany splątania, omamy	pobudzenie, dezorientacja, nastroj euforii		
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	senność, zawroty głowy, ból głowy	drżenie, parestezje	niedoczulica (hipoestezja), drgawki (w tym drgawki kloniczne i drgawki typu <i>grand mal</i> ), utrata pamięci, zmniejszony poziom świadomości, utrata świadomości		
<i>Zaburzenie oka</i>			niewyraźne widzenie	zwężenie źrenic	
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>		zawroty głowy pochodzenia błędnikowego			
<i>Zaburzenia serca</i>		kołatanie serca, tachykardia	bradykardia, sinica		
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>		nadciśnienie tętnicze	niedociśnienie tętnicze		
<i>Zaburzenie układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>		duszność	depresja oddechowa, niewydolność oddechowa	bezdech, hipowentylacja	spowolnienie oddechu

<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	nudności, wymioty, zaparcie	biegunka, suchość w jamie ustnej, ból brzucha, ból w nadbrzuszu, niestrawność,	niedrożność jelit	niedrożność jelit częściowa	
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>		nadmierne pocenie się, świąd, wysypka, rumień	wyprysk (egzema), alergiczne zapalenie skóry, choroby skóry, zapalenie skóry, kontaktowe zapalenie skóry,		
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>		skurcz mięśni	drżenie mięśni		
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>		zatrzymanie moczu			
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>			zaburzenia erekcji, zaburzenia seksualne		
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>		uczucie zmęczenia, obrzęk obwodowy, osłabienie, złe samopoczucie, uczucie zimna	odczyn w miejscu nałożenia, objawy grypopodobne, uczucie zmian temperatury ciała, nadwrażliwość w miejscu nałożenia, zespół odstawienia, gorączka*	zapalenie skóry w miejscu nałożenia, wyprysk w miejscu nałożenia	

\* określona częstość (niezbyt często) opiera się na analizach częstości występowania w badaniach u dorosłych i dzieci z bólem nienowotworowym.

### Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania podawanego przezskórnie fentanylu w leczeniu przewlekłego bólu nowotworowego i nienowotworowego było oceniane u 289 dzieci (< 18 lat), które uczestniczyły w 3 badaniach klinicznych. Od dzieci, które przyjęły co najmniej jedną dawkę podawanego przezskórnie fentanylu uzyskano dane dotyczące bezpieczeństwa (patrz punkt 5.1).

Profil działań niepożądanych u dzieci i młodzieży leczonych podawanym przezskórnie fentanylem jest podobny do tego, który obserwowany jest u dorosłych. W populacji dzieci nie zidentyfikowano czynników ryzyka innych niż te, które związane były z zastosowaniem opioidów w celu zmniejszania bólu związanego z ciężką chorobą. Nie wydaje się zatem, aby podczas stosowania podawanego przezskórnie fentanylu zgodnie z zaleceniami występowały jakiegokolwiek czynniki ryzyka specyficzne dla populacji dzieci w wieku powyżej 2 lat.

Na podstawie zbiorczych danych bezpieczeństwa z tych 3 badań klinicznych stwierdzono, że najczęstszymi działaniami niepożądanymi (z częstością  $\geq 10\%$ ) były: wymioty (33,9%), nudności (23,5%), ból głowy (16,3%), zaparcia (13,5%), biegunka (12,8%) i świąd (12,8%).

W wyniku wielokrotnego stosowania podawanego przezskórnie fentanylu może dojść do rozwoju tolerancji i uzależnienia fizycznego i psychicznego (patrz punkt 4.4).

Objawy odstawienia opioidów (takie jak: nudności, wymioty, biegunka, niepokój i dreszcze) są

możliwe u niektórych pacjentów po zmianie wcześniej stosowanego opioidowego leku przeciwbólowego na Fentanyl Actavis lub po nagłym przerwaniu leczenia (patrz punkt 4.2).

Zgłaszano bardzo rzadkie przypadki zespołu odstawienia u noworodków, których matki podczas ciąży stosowały przewlekłe podawany przezskórnie fentanyl (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).

#### 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](mailto:ndl@urpl.gov.pl). Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

### Objawy przedawkowania

Objawy przedawkowania fentanylu są wynikiem nasilenia działania farmakologicznego, z których najcięższym skutkiem jest depresja oddechowa.

### Leczenie

Postępowanie w depresji oddechowej polega na natychmiastowym przeciwdziałaniu, obejmującym usunięcie plastra produktu Fentanyl Actavis i fizycznej lub słownej stymulacji pacjenta. Następnie można podać lek z grupy specyficznych antagonistów receptora opioidowego, taki jak nalokson. Depresja oddechowa będąca wynikiem przedawkowania może utrzymywać się dłużej niż działanie antagonisty opioidowego. Odstęp pomiędzy dożylnymi dawkami antagonisty powinien być dobrany ostrożnie ze względu na możliwość ponownego wystąpienia działania narkotycznego po usunięciu plastra. Może być konieczne wielokrotne podanie lub wlew ciągły z naloksonu. Odwrócenie działania leków narkotycznych może spowodować nasilenie ostrych dolegliwości bólowych oraz wyrzut katecholamin.

Jeśli wymaga tego sytuacja kliniczna, należy przywrócić i utrzymać drożność dróg oddechowych, ewentualnie z użyciem rurki ustno-gardłowej lub rurki dotchawiczej oraz powinien być podany tlen a także należy wspomagać lub kontrolować oddychanie. Należy utrzymać odpowiednią temperaturę ciała i podaż płynów.

W przypadku wystąpienia ciężkiego lub utrzymującego się niedociśnienia należy brać pod uwagę możliwość hipowolemii i zastosować odpowiednie płyny podawane pozajelitowo.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbólowe, opioidy; pochodne fenylopiperydyny, kod ATC: N02AB03.

### Mechanizm działania

Fentanyl jest opioidowym lekiem przeciwbólowym o dużym powinowactwie do receptorów opioidowych typu  $\mu$ . Jego główne działania terapeutyczne to analgezja oraz sedacja.

### Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania fentanylu w postaci przezskórnej oceniano w 3 otwartych badaniach klinicznych z udziałem 289 dzieci i młodzieży z przewlekłym bólem, w wieku od 2 do 17 lat, w tym 80 spośród nich było w wieku od 2 do 6 lat. 110 dzieci rozpoczęło leczenie dawką 12 µg/h przezskórnie podawanego fentanylu. Z tych 110 badanych, 23 (20,9%) wcześniej otrzymywało opioidy w dawkach odpowiadających <30 mg doustnej morfiny na dobę, 66 (60,0%) otrzymywało opioidy w dawkach odpowiadających 30 do 44 mg doustnej morfiny na dobę, a 12 (10,9%) otrzymywało opioidy w dawkach odpowiadających co najmniej 45 mg doustnej morfiny na dobę (brak danych od 9 [8,2%] badanych). Dawki początkowe 25 µg/h i większe były podawane u pozostałych 179 badanych, 174 (97,2%) z nich wcześniej otrzymywało opioidy w dawkach odpowiadających co najmniej 45 mg doustnej morfiny na dobę. Spośród pozostałych 5 badanych z dawką początkową co najmniej 25 µg/h które wcześniej otrzymywało opioidy w dawkach odpowiadających <45 mg doustnej morfiny na dobę, 1 (0,6%) wcześniej otrzymywało opioidy w dawkach odpowiadających <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

Podawany przezskórnie fentanyl zapewnia stałe dostarczanie fentanylu do układu krążenia w ciągu 72 godzin stosowania. Po przyklejeniu plastra z fentanylem, skóra pod plastrem wchłania fentanyl, który kumuluje się w jej zewnętrznych warstwach. Stąd fentanyl przedostaje się do krążenia ustrojowego. Matryca polimerowa i dyfuzja fentanylu przez warstwy skóry warunkują względnie stałą szybkość uwalniania. Uwalnianie leku odbywa się dzięki gradientowi stężeń pomiędzy plastrem a mniejszym stężeniem w skórze. Średnia biodostępność fentanylu po aplikacji plastra przezskórnego wynosi 92%.

Po pierwszym zastosowaniu podawanego przezskórnie fentanylu, stężenie fentanylu w surowicy krwi stopniowo zwiększa się, stabilizując się po upływie 12 do 24 godzin i utrzymuje się na względnie stałym poziomie przez pozostałą część 72-godzinnej aplikacji. Na koniec drugiej 72-godzinnej aplikacji stężenie w surowicy osiąga stan stacjonarny, który utrzymuje się podczas stosowania kolejnych plastrów o tym samym rozmiarze. Z powodu kumulacji wartości AUC i C<sub>max</sub> 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. Stwierdzano dużą zmienność osobniczą stężeń w osoczu.

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

Stężenia fentanylu mogą zwiększać się wraz ze wzrostem temperatury skóry (patrz punkt 4.4). Zwiększenie temperatury skóry przez przyłożenie w miejscu przyklejenia plastra z fentanylem poduszki elektrycznej ustawionej na małą moc przez pierwsze 10 godzin pojedynczej aplikacji zwiększyło średnią wartość AUC fentanylu o 2,2-razy a średnie stężenie na końcu podgrzewania zwiększyło się o 61%.

### Dystrybucja

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

W badaniu u pacjentów nowotworowych leczonych fentanylem transdermalnym wiązanie z białkami osocza krwi było na poziomie około 95% (zakres 77-100%). Fentanyl łatwo przechodzi przez barierę krew-mózg. Przenika także przez łożysko i jest wydzielany do mleka.

### Metabolizm

Fentanyl jest lekiem o dużym klirensie, który jest szybko i w znacznym stopniu metabolizowany głównie przez enzymy wątrobowe CYP3A4. Główny metabolit, norfentanyl i inne metabolity są



nieaktywne. Skóra nie metabolizuje fentanylu podawanego przezskórnie. Dowiedziono tego w analizie ludzkich keratynocytów i w badaniach klinicznych, w których 92% dawki dostarczonej przez system transdermalny pojawiło się jako niezmienny fentanyl w krążeniu ustrojowym.

#### Eliminacja

Po 72 godzinnej aplikacji średni okres półtrwania utrzymuje się w zakresie od 20 do 27 godzin. Utrzymujące się wchłanianie leku ze skóry skutkuje 2 -3 razy dłuższym okresem półtrwania niż po podaniu dożylnym.

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

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

#### Linijowość lub nielinijowość

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

#### Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Istnieje duża zmienność osobnicza 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 i stężenie toksyczne zwiększają się wraz z tolerancją. Dlatego też 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 przyklejeniu pierwszego plastra i po zwiększeniu dawki.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Osoby w podeszłym wieku*

Dane pochodzące z badań fentanylu podawanego dożylnie wskazują, że pacjenci w podeszłym wieku mogą mieć zmniejszony klirens, wydłużony okres półtrwania i mogą bardziej reagować na lek niż młodszy pacjenci. W badaniu przeprowadzonym z podawanym przezskórnym fentanylem zdrowe osoby w podeszłym wieku wykazały farmakokinetykę nieróżniącą się znacząco od zdrowych młodych osób, chociaż szczytowe stężenia w surowicy były zazwyczaj niższe a średnie wartości okresu półtrwania były wydłużone do około 34 godzin. Pacjenci w podeszłym wieku powinni być uważnie obserwowani pod kątem wystąpienia objawów toksyczności fentanylu, a w razie konieczności należy u nich zmniejszyć dawkę leku (patrz punkt 4.4).

##### *Zaburzenia czynności nerek*

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

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby powinni być obserwowani pod kątem objawów toksyczności fentanylu i w razie konieczności należy zmniejszyć u nich stosowaną dawkę transdermalnego fentanylu (patrz punkt 4.4). Dane od osób z marskością wątroby i symulowane dane od osób z różnym nasileniem zaburzeń czynności wątroby leczonych transdermalnym fentanylem, wskazują na możliwość zwiększenia stężenia fentanylu, i zmniejszenia klirensu fentanylu w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością wątroby. Symulacje sugerują, że AUC w stanie stacjonarnym u pacjentów z chorobą wątroby stopnia B wg Child-Pugh (punktacja Child-Pugh = 8) może być o około 1,36 razy większe w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby (stopień A; punktacja Child-Pugh = 5,5). U pacjentów z chorobą wątroby stopnia C wg Child-Pugh

(punktacja Child-Pugh = 12,5), wyniki wskazują, że dochodzi do kumulacji stężenia fentanylu przy każdej aplikacji, skutkując u tych pacjentów około 3,72 razy większym AUC w stanie stacjonarnym.

#### *Dzieci i młodzież*

Badano stężenia fentanylu u więcej niż 250 dzieci w wieku od 2 do 17 lat po zastosowaniu plastrów fentanylu w dawkach od 12 do 300 µg/h. Po dostosowaniu do masy ciała, klirens (l/h/kg) jest o około 80% większy u dzieci w wieku od 2 do 5 lat i o 25% większy u dzieci w wieku od 6 do 10 lat w porównaniu z dziećmi w wieku od 11 do 16 lat, u których klirens jest podobny jak u dorosłych. Obserwacje te zostały uwzględnione przy ustalaniu zaleceń dotyczących dawkowania u dzieci (patrz punkty 4.2 i 4.4).

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych, dotyczące toksyczności po podaniu wielokrotnym nie ujawniają szczególnego ryzyka dla człowieka.

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

Działanie na zarodek wynikało z toksyczności matczynej a nie bezpośredniego działania substancji na rozwijający się zarodek. Nie wykazano działania teratogennego w badaniach u dwóch gatunków (szczury i króliki). W badaniu rozwoju płodowego i pourodzeniowego przeżywalność potomstwa była znamienne zmniejszona w dawkach, które nieznacznie zmniejszały masę ciała matek. Ten efekt mógł wynikać ze zmienionej opieki matek lub bezpośredniego wpływu fentanylu na potomstwo. Nie stwierdzono wpływu na rozwój fizyczny i zachowanie się potomstwa.

Fentanyl nie wykazywał działania mutagennego w badaniach *in vivo* prowadzonych na gryzoniach i bakteriach. Fentanyl indukował działanie mutagenne w warunkach *in vitro* w hodowlach komórkowych ssaków, podobnie jak inne opioidowe leki przeciwbólowe. Ryzyko działania mutagennego przy stosowaniu dawek terapeutycznych jest mało prawdopodobne, gdyż działania te występowały tylko przy dużych stężeniach.

Badanie rakotwórczości (codzienne wstrzyknięcia podskórne chlorowodoru fentanylu przez dwa lata u szczurów rasy Sprague Dawley) nie wykazało żadnego działania onkogenego.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Poliakrylan

kopolimer akrylanu 2-etyloheksylu, akrylanu 2-hydroksyetylu, akrylanu metylu (35,5:1:12)

Folia zewnętrzna PP 40 µm

NNA 40 µm; oznakowana niebieskim tuszem

Warstwa zabezpieczająca

silikonowany politereftalan etylenu PET 100 µm

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

#### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Każdy system transdermalny, plaster jest pakowany w osobną saszetkę. Folia kompozytowa składa się z następujących warstw, od zewnętrznej do wewnętrznej: papier/LDPE/Aluminium/Surlyn Coex.

Opakowanie zawierające: 3, 4, 5, 8, 10, 16 i 20 systemów transdermalnych, plastrów.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Nawet po zużyciu, w systemach transdermalnych, plastrach pozostaje duża ilość fentanylu. Zużyte plastry należy złożyć w taki sposób, aby przylepna warstwa plastra przylegała do siebie, a następnie należy je wyrzucić w miejsce niedostępne dla dzieci. Niezużyte plastry należy zwrócić do szpitala lub apteki.

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

Actavis Group PTC ehf.  
Reykjavíkurvegi 76-78  
220 Hafnarfjörður  
Islandia

### **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

25 µg/h: 12530  
50 µg/h: 12531  
75 µg/h: 12532  
100 µg/h: 12533

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 µg/h i 50 µg/h: 15.03.2007, 75 µg/h: 13.03.2007 i 100 µg/h: 07.03.2007.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13.12.2011

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

01.03.2017