

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Matrifen 12 mikrogramów/godzinę system transdermalny
Matrifen 25 mikrogramów/godzinę system transdermalny
Matrifen 50 mikrogramów/godzinę system transdermalny
Matrifen 75 mikrogramów/godzinę system transdermalny
Matrifen 100 mikrogramów/godzinę system transdermalny

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Matrifen, 12 mikrogramów na godzinę: każdy system transdermalny zawiera 1,38 mg fentanylu (*Fentanylum*) w plastrze o powierzchni 4,2 cm² i uwalnia fentanyl w ilości 12 mikrogramów na godzinę

Matrifen, 25 mikrogramów na godzinę: każdy system transdermalny zawiera 2,75 mg fentanylu (*Fentanylum*) w plastrze o powierzchni 8,4 cm² i uwalnia fentanyl w ilości 25 mikrogramów na godzinę

Matrifen, 50 mikrogramów na godzinę: każdy system transdermalny zawiera 5,50 mg fentanylu (*Fentanylum*) w plastrze o powierzchni 16,8 cm² i uwalnia fentanyl w ilości 50 mikrogramów na godzinę

Matrifen, 75 mikrogramów na godzinę: każdy system transdermalny zawiera 8,25 mg fentanylu (*Fentanylum*) w plastrze o powierzchni 25,2 cm² i uwalnia fentanyl w ilości 75 mikrogramów na godzinę

Matrifen, 100 mikrogramów na godzinę: każdy system transdermalny zawiera 11,0 mg fentanylu (*Fentanylum*) w plastrze o powierzchni 33,6 cm² i uwalnia fentanyl w ilości 100 mikrogramów na godzinę

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

System transdermalny.

Prostokątny, przezroczysty plaster na usuwalnej folii zabezpieczającej. Folia zabezpieczająca jest większa niż plaster.

Plastry posiadają kolorowy nadruk z nazwą handlową i określeniem mocy.

Matrifen, 12 mikrogramów na godzinę: brązowy nadruk

Matrifen, 25 mikrogramów na godzinę: czerwony nadruk.

Matrifen, 50 mikrogramów na godzinę: zielony nadruk.

Matrifen, 75 mikrogramów na godzinę: jasnoniebieski nadruk.

Matrifen, 100 mikrogramów na godzinę: szary nadruk.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli:

Ciężki, przewlekły ból, który może być odpowiednio leczony tylko opioidowymi lekami przeciwbólowymi.

Dzieci:

Długotrwała terapia ciężkiego, przewlekłego bólu u dzieci od 2. roku życia, poddanych terapii opioidowej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

System transdermalny uwalnia substancję czynną przez ponad 72 godziny. Fentanyl jest uwalniany z szybkością 12, 25, 50, 75 i 100 mikrogramów na godzinę, co odpowiada aktywnej powierzchni plastra 4,2; 8,4; 16,8; 25,2 i 33,6 cm².

Sposób stosowania:

Do stosowania na skórę.

System transdermalny z fentanylem należy stosować na skórę niepodrażnioną, nienapromienianą, o płaskiej powierzchni, na tułów lub górną część ramienia. U małych dzieci, preferowanym miejscem aplikacji plastra jest górna część pleców. Dzięki temu możliwe jest zminimalizowanie ryzyka usunięcia plastra przez dziecko. Przed nałożeniem systemu należy ostrzyć (ale nie ogolić) owłosienie, choć wybierać należy w miarę możliwości miejsca nieowłosione. Jeśli miejsce zastosowania plastra wymaga oczyszczenia, należy użyć do tego wody. Mydła, oliwki, lotiony, alkohol lub inne substancje mogące podrażniać skórę lub zmienić jej właściwości nie powinny być stosowane. Skóra przed nałożeniem systemu powinna być całkowicie sucha.

Ponieważ system jest zabezpieczony zewnętrzną folią wodoodporną może także pozostawać na skórze podczas krótkotrwałej kąpieli pod prysznicem.

System transdermalny z fentanylem powinien być zastosowany niezwłocznie po otwarciu opakowania. Po zdjęciu warstwy zabezpieczającej system powinien być przez 30 sekund dokładnie dociskany dłonią do miejsca nałożenia. Należy się upewnić, że system całkowicie przylega do skóry, szczególnie na brzegach. Może być konieczne dodatkowe umocowanie systemu. System powinien pozostawać na skórze bez przerwy przez 72 godziny, po czym należy go zmienić. Nowy system należy nakładać zawsze w innym miejscu niż wykorzystywane poprzednio. To samo miejsce może być wykorzystane do nałożenia plastra najwcześniej po upływie 7 dni.

Systemu transdermalnego nie należy dzielić ani przecinać (patrz punkt 4.4).

Instrukcja usuwania patrz punkt 6.6.

Odpowiednią dawkę fentanylu ustala się indywidualnie i ocenia regularnie po każdym podaniu.

Dorośli:

Wybór dawki początkowej:

Dawkę fentanylu ustala się na podstawie wcześniejszego stosowania opioidów, uwzględniając możliwość rozwoju tolerancji, stosowania innych leków, stanu ogólnego pacjenta i nasilenia choroby.

Dawka początkowa nie powinna przekraczać 25 mikrogramów na godzinę, jeśli odpowiedź na lek opioidowy stosowany w chorobie będącej przyczyną bólu nie jest w pełni znana.

Zastępowanie innych opioidowych leków przeciwbólowych:

Jeśli następuje zastąpienie fentanylem innych doustnych lub parenteralnych opioidowych leków przeciwbólowych, dawka początkowa powinna zostać wyznaczona według następującego schematu postępowania:

1. Ustalić ilość opioidowych leków przeciwbólowych wymaganą w ciągu ostatnich 24 godzin.
2. Otrzymaną ilość przeliczyć na równoważną dawkę doustną morfiny posługując się Tabelą 1.
3. Odpowiednią dawkę fentanylu ustalić posługując się Tabelą 2.

Tabela 1. Równoważniki działania przeciwbólowego różnych leków

Wszystkie dawki leków podawanych domięśniowo i doustnie odpowiadają efektowi przeciwbólowemu 10 mg morfiny podawanej domięśniowo.

Nazwa leku	Równoważne dawki przeciwbólne (mg)	
	i.m.*	Doustne
Morfina	10	30 (podawanie wielokrotne)** 60 (podanie jednorazowe lub doraźne)
Hydromorfon	1,5	7,5
Metadon	10	20
Oksykodon	10-15	20-30
Leworfanol	2	4
Oksymorfina	1	10 (doodbytniczo)
Diamorfina	5	60
Petydyna	75	-
Kodeina	-	200
Buprenorfina	0,4	0,8 (podjęzykowo)
Ketobemidon	10	30

* Na podstawie badań przeprowadzonych z zastosowaniem dawek pojedynczych, w których wszystkie powyższe produkty podawane domięśniowo porównywano z morfiną w celu osiągnięcia równoważnego efektu przeciwbólowego. Dawki doustne są dawkami zalecanymi przy zmianie podawania pozajelitowego na doustne.

** Stosunek 3:1 dla morfiny podawanej domięśniowo/doustnie został ustalony na podstawie badań przeprowadzonych na pacjentach cierpiących na ból przewlekły.

Tabela 2. Zalecane dawki początkowe produktu Matrifen wyznaczone na podstawie dawek dobowych morfiny.

Doustna dawka morfiny na 24 godziny (mg/dobę)	Dawka produktu Matrifen, system transdermalny (mikrogramy/godzinę)
< 135	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

Schematy konwersji bazują na badaniach klinicznych. W praktyce klinicznej mogą być pomocne schematy oparte na innych badaniach i mogą także być stosowane.

Wstępnej oceny maksymalnego działania przeciwbólowego produktu Matrifen nie powinno się przeprowadzać przed upływem 24 godzin od nałożenia plastra na skórę pacjenta. Wynika to ze stopniowego wzrostu stężenia fentanylu w surowicy w ciągu pierwszych 24 godzin od zastosowania systemu. Uprzednio stosowane leczenie opioidami powinno być odstawiane stopniowo, w miarę rozwoju działania przeciwbólowego plastra nałożonego po raz pierwszy.

Ustalenie dawki i leczenie podtrzymujące:

System transdermalny należy wymieniać co 72 godziny. Dawkę należy zwiększać indywidualnie, do momentu uzyskania skutecznego działania przeciwbólowego. U pacjentów, którzy odczuwają zmniejszenie działania przeciwbólowego w czasie 48 – 72 godzin od nałożenia może być konieczna zmiana plastra z fentanylem po upływie 48 godzin. Dawka 12 mikrogramów na godzinę jest

odpowiednia do dostosowywania dawkowania w zakresie mniejszych dawek. Jeśli działanie przeciwbólowe pod koniec początkowego okresu zastosowania systemu transdermalnego nie jest dostateczne, dawkę można zwiększać co 3 dni aż do osiągnięcia pożądanego efektu u każdego pacjenta. Dodatkowa regulacja dawki powinna być dokonywana poprzez dodanie do już stosowanej dawki, dawki dodatkowej 12 mikrogramów na godzinę lub 25 mikrogramów na godzinę, uwzględniając przy tym zapotrzebowanie na dodatkowe leki przeciwbólowe i stan bólowy pacjenta. Można stosować więcej niż jeden system transdermalny w celu doboru i uzyskania dawki większej niż 100 mikrogramów na godzinę. Okresowo pacjent może wymagać podania krótko działających leków przeciwbólowych w celu zlikwidowania bólu przebijającego. Jeśli wymagana dawka produktu Matrifen przekracza 300 mikrogramów na godzinę należy rozważyć dodatkową lub alternatywną metodę zwalczania bólu lub dodatkowe zastosowanie opioidów.

Opisywano przypadki występowania objawów odstawienia po zmianie długotrwale stosowanej morfiny na fentanyl w postaci systemu transdermalnego, mimo uzyskiwania wystarczającego działania przeciwbólowego. W przypadku wystąpienia objawów odstawienia zaleca się leczenie krótko działającą morfiną w małych dawkach.

Zakończenie leczenia produktem Matrifen:

Jeśli jest wymagane zakończenie stosowania fentanylu w postaci systemu transdermalnego, zamiana leku na inny opioidowy lek przeciwbólowy powinna przebiegać stopniowo począwszy od małej dawki, którą następnie się zwiększa. Należy tak postępować, ponieważ stężenia fentanylu zmniejszają się stopniowo po usunięciu plastra i potrzeba co najmniej 17 godzin na zmniejszenie stężenia fentanylu w surowicy o 50%. Generalnie, leczenie opioidami należy odstawiać stopniowo w celu zapobieżenia objawom zespołu odstawienia (nudnościom, wymiotom, bieguncie, lękowi i drzeniu mięśni).

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku:

Pacjenci w podeszłym wieku lub pacjenci wyniszczeni powinni być obserwowani ze szczególną uwagą; w razie konieczności dawka stosowana u tych pacjentów powinna być zmniejszona (patrz punkt 4.4).

Stosowanie u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby lub nerek:

Pacjenci z zaburzoną czynnością wątroby lub nerek powinni być obserwowani ze szczególną uwagą pod kątem wystąpienia objawów przedawkowania, a dawka powinna w miarę możliwości być zmniejszona (patrz punkt 4.4).

Pacjenci gorączkujący:

W okresie rzutów gorączki konieczna może być modyfikacja dawki (patrz punkt 4.4).

Stosowanie u dzieci

Dzieci w wieku 16 lat i powyżej: należy przestrzegać dawkowania dla dorosłych.

Dzieci w wieku od 2. do 16. roku życia:

Produkt Matrifen powinien być stosowany wyłącznie u **dzieci (w wieku od 2. do 16. roku życia), które tolerują leczenie lekami opioidowymi**, i u których stosowane są leki przeciwbólowe w dawce równoważnej co najmniej 30 mg morfiny podawanej doustnie. Informacje dotyczące metody przeliczenia dawki opioidów podawanych pozajelitowo na dawkę produktu Matrifen u dzieci znajdują się w tabeli równoważników działania przeciwbólowego różnych leków (Tabela 1), a informacje dotyczące zalecanej wstępnej dawki produktu Matrifen ustalonej na podstawie dobowej dawki morfiny podawanej doustnie znajdują się w tabeli 3.

Tabela 3. Zalecana wstępna dawka produktu Matrifen, obliczona na podstawie dobowej dawki morfiny podawanej doustnie¹

Dawka morfiny podawana doustnie w ciągu 24 godzin (mg/dobę)	Dawka produktu Matrifen, podawanego w formie plastra – mikrogramy/godzinę
Dzieci ²	Dzieci ²
30-44	12
45-134	25

¹ W badaniach klinicznych podane zakresy dawek dobowych morfiny podawanej doustnie były podstawą do opracowania dawkowania produktu Matrifen.

² Zamiana na dawki produktu Matrifen większe niż 25 mikrogramów/godzinę jest taka sama dla dorosłych i dzieci.

W przypadku dzieci, które otrzymują ponad 90 mg morfiny podawanej doustnie w ciągu doby, dostępne są aktualnie bardzo ograniczone informacje uzyskane w badaniach klinicznych. W badaniach przeprowadzonych u dzieci, wymaganą dawkę fentanylu podawanego w plastrach obliczano w stały sposób: 30 mg do 44 mg dawki dobowej morfiny jest równoważne dawce opioidów, na które zapotrzebowanie pokrywane jest przez plaster fentanylu zawierający dawkę 12 mikrogramów/godzinę. Należy zwrócić uwagę, że schematy dawkowania dla dzieci mogą być zastosowane wyłącznie do zmiany leczenia z doustnej postaci morfiny (lub jej równoważników) na plastry zawierające fentanyl. Schematu zamiany nie należy stosować do przeliczenia dawki fentanylu na inne rodzaje leków opioidowych, gdyż może to doprowadzić do przedawkowania.

Działanie przeciwbólowe pierwszej dawki produktu Matrifen podanego w postaci plastra w ciągu pierwszych 24 godzin nie będzie pełny. Z tego względu w ciągu pierwszych 12 godzin po wprowadzeniu produktu Matrifen pacjent powinien otrzymać poprzednią, zwykłą dawkę leku przeciwbólowego. W ciągu kolejnych 12 godzin lek ten powinien być podawany zgodnie z zapotrzebowaniem klinicznym.

Ze względu na to, że stężenia fentanylu osiągają odpowiednią wartość po upływie 12 do 24 godzin, konieczne jest bądź obserwowanie stanu pacjenta pod kątem występowania działań niepożądanych, które obejmować mogą hipowentylację, przez okres co najmniej 48 godzin po wprowadzeniu produktu Matrifen, bądź stopniowe zwiększanie dawek (patrz również punkt 4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Dostosowywanie dawki i dawka podtrzymująca.

Jeśli działanie produktu Matrifen jest niewystarczające, należy podać dodatkową dawkę morfiny lub innego krótko działającego opioidu. Zależnie od zapotrzebowania na dodatkowe leki przeciwbólowe oraz nasilenie dolegliwości możliwe jest zwiększenie dawki. Dawkę należy dostosować plastrem 12 mikrogramów/godzinę.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którykolwiek składnik produktu.

Produktu nie należy stosować w leczeniu ostrego lub pooperacyjnego bólu, ponieważ brak jest możliwości ustalenia właściwego dawkowania w leczeniu krótkotrwałym i zachodzi możliwość wystąpienia zagrażającej życiu depresji oddechowej.

Ciężkie zaburzenia czynności ośrodkowego układu nerwowego.

Jednoczesne stosowanie inhibitorów MAO lub ich stosowanie w ciągu ostatnich 14 dni.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt powinien być stosowany tylko jako część integralnego leczenia bólu, w przypadkach, kiedy pacjent jest odpowiednio oceniony pod względem medycznym, socjalnym i psychologicznym.

Po wystąpieniu poważnych działań niepożądanych pacjent powinien być monitorowany przez 24 godziny po usunięciu systemu ze względu na długi okres półtrwania fentanylu (patrz punkt 5.2).

Fentanyl w postaci systemu plastrów powinien zawsze być przechowywany w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

System nie powinien być dzielony lub cięty, ponieważ działanie i bezpieczeństwo stosowania podzielonego systemu nie zostało ustalone.

Depresja oddechowa

Analogicznie jak po stosowaniu innych silnych leków opioidowych, zastosowanie fentanylu może prowadzić u niektórych pacjentów do wystąpienia depresji oddechowej. Pacjenci powinni być uważnie obserwowani pod kątem wystąpienia depresji oddechowej. Depresja oddechowa może się utrzymywać jeszcze po usunięciu systemu. Częstość występowania depresji oddechowej rośnie wraz ze wzrostem dawki. Leki działające na ośrodkowy układ nerwowy mogą nasilać depresję oddechową (patrz punkt 4.5). U pacjentów z istniejącą depresją oddechową fentanyl powinien być stosowany z ostrożnością i w mniejszej dawce.

Jeśli pacjent jest poddawany zabiegom całkowicie znoszącym odczuwanie bólu (np. znieczuleniu regionalnemu) należy się przygotować na możliwość wystąpienia depresji oddechowej. Przed zastosowaniem takich zabiegów dawkowanie fentanylu powinno zostać zmniejszone lub fentanyl powinien zostać zastąpiony szybko lub krótko działającym lekiem opioidowym.

Przewlekła choroba płuc

U pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc lub innymi chorobami płuc fentanyl może wywoływać więcej poważnych działań niepożądanych. U takich pacjentów opioidy mogą zmniejszyć pobudzenie oddechowe i zwiększyć opór oddechowy.

Lekozależność

Tolerancja i fizyczna oraz psychiczna zależność może się rozwinąć w trakcie wielokrotnego podawania opioidów, ale jest ona rzadka u pacjentów z bólem pochodzenia nowotworowego.

Wzrost ciśnienia śródczaszkowego

Matrifen powinien być stosowany z ostrożnością u pacjentów, którzy mogą być szczególnie wrażliwi na śródczaszkowe efekty retencji CO₂, tj. u pacjentów ze zwiększonym ciśnieniem śródczaszkowym, utratą przytomności lub śpiączką. Fentanyl powinien być stosowany z ostrożnością u pacjentów, u których wykryto guz mózgu.

Choroby serca

Fentanyl może wywołać bradykardię. Matrifen powinien być stosowany z ostrożnością u pacjentów z zaburzeniami rytmu serca z bradykardią.

Opioidy mogą powodować hipotonię, szczególnie u pacjentów z hipowolemią. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z hipotonią lub (i) hipowolemią.

Zaburzenia czynności wątroby

Fentanyl jest metabolizowany do nieczynnych metabolitów w wątrobie i dlatego u pacjentów z chorobami wątroby wydalanie fentanylu może być opóźnione. Pacjenci z upośledzeniem czynności wątroby powinni być uważnie obserwowani, a stosowana u nich dawka fentanylu w razie konieczności zmniejszona.

Zaburzenia czynności nerek

Mniej niż 10% fentanylu wydala się przez nerki w postaci niezmienionej i w przeciwieństwie do morfiny nie są znane aktywne metabolity fentanylu wydalone przez nerki. Dane uzyskane w badaniach z zastosowaniem fentanylu podawanego dożylnie u pacjentów z niewydolnością nerek sugerują, że objętość dystrybucji fentanylu może być zmniejszona przez dializę, co może wpływać na stężenia w surowicy krwi. Jeśli pacjenci z upośledzoną czynnością nerek otrzymują fentanyl przezskórnym,

powinni być uważnie obserwowani na wypadek wystąpienia objawów toksycznych, a stosowana u nich dawka w razie konieczności zmniejszona.

Pacjenci z gorączką/poddani działaniu zewnętrznych źródeł ciepła

Pacjenci z gorączką powinni być dokładnie obserwowani pod kątem występowania działań niepożądanych, a jeśli to konieczne dawkowania fentanylu powinno zostać u nich zmniejszone (patrz punkt 4.2). Pacjenci powinni być także ostrzeżeni przed ekspozycją miejsca nałożenia plastra transdermalnego z fentanylem na bezpośrednie działanie zewnętrznych źródeł ciepła, takich jak: poduszki elektryczne, butelki z gorącą wodą, koce elektryczne, lampy ogrzewające lub gorące kąpiele spa, dopóki plaster pozostaje na tym miejscu, ponieważ istnieje możliwość zależnego od temperatury zwiększania uwalniania fentanylu z plastra.

System transdermalny musi być zawsze usunięty przed wejściem do sauny. Korzystanie z sauny jest możliwe tylko w okresie zmiany systemu transdermalnego (co 72 godziny). Nowy system transdermalny nakłada się na zimną i suchą skórę.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dane z badań z zastosowaniem fentanylu dożylnie u pacjentów w podeszłym wieku sugerują możliwość zmniejszenia klirensu i przedłużenia okresu półtrwania. Pacjenci w podeszłym wieku mogą być także bardziej wrażliwi na lek niż pacjenci młodszy. Pacjenci starzy, wyniszczeni lub wycieńczeni powinni być obserwowani ze szczególną uwagą pod kątem wystąpienia objawów toksycznych, a dawka fentanylu powinna zostać w razie konieczności zmniejszona.

Inni pacjenci

Mogą wystąpić niepadaczkowe reakcje miokloniczne.

Należy zachować ostrożność w czasie stosowania u pacjentów z *myasthenia gravis*.

Dzieci

Produkt Matrifen nie powinien być podawany dzieciom, u których **nie stosowano dotychczas leków opioidowych** (patrz punkt 4.2. Dawkowanie i sposób podawania). Ryzyko wystąpienia ciężkiej, zagrażającej życiu hipowentylacji występuje niezależnie od wielkości dawki produktu Matrifen, podawanego w postaci systemu transdermalnego (zob. tabele 1 i 3 w punkcie 4.2. Dawkowanie i sposób podawania).

Nie przeprowadzono badań dotyczących zastosowania systemu transdermalnego zawierającego fentanyl w grupie dzieci poniżej 2. roku życia. Produkt Matrifen może być stosowany wyłącznie u dzieci tolerujących opioidy w wieku 2 lat lub więcej (patrz punkt 4.2. Dawkowanie i sposób podawania). Produkt Matrifen nie powinien być stosowany u dzieci poniżej 2. roku życia.

Aby nie dopuścić do przypadkowego połknięcia produktu przez dziecko, podczas doboru miejsca aplikacji produktu Matrifen należy zachować ostrożność (patrz punkt 4.2. Dawkowanie i sposób podania) i dokładnie obserwować przyleganie plastra.

Zużyte systemy transdermalne

Duża ilość fentanylu pozostaje w systemie transdermalnym nawet po jego zużyciu. Ze względów bezpieczeństwa i ochrony środowiska zużyte systemy transdermalne, a także niezaużyte systemy transdermalne powinny być usuwane zgodnie z instrukcją znajdującą się w punkcie 6.6.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

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

Jednoczesne stosowanie z innymi lekami działającymi hamująco na ośrodkowy układ nerwowy, w tym opioidami, anksjolitykami, lekami nasennymi, uspokajającymi, znieczulającymi ogólnie, pochodnymi fenotiazyny, lekami zwiotczającymi mięśnie, uspokajającymi lekami przeciwhistaminowymi, napojami alkoholowymi może prowadzić do addytywnego działania

hamującego, hipowentylacji, niedociśnienia, głębokiego uspokojenia lub śpiączki. Dlatego jednoczesne stosowanie powyżej wymienionych leków wymaga obserwowania pacjenta.

Donoszono o nasilaniu przez inhibitory MAO działania narkotycznych leków przeciwbólowych, szczególnie u pacjentów z niewydolnością serca. Dlatego też fentanyl nie powinien być stosowany w ciągu 14 dni po zakończeniu leczenia inhibitorami MAO.

Fentanyl, jako lek o dużym klirensie, jest szybko i wydajnie metabolizowany głównie przez CYP3A4. Itrakonazol (silny inhibitor CYP3A4) w dawce 200 mg/dobę doustnie podawany przez 4 dni nie miał znaczącego wpływu na farmakokinetykę fentanylu podawanego dożylnie. W pojedynczych przypadkach obserwowano jednak wzrost stężenia fentanylu w osoczu. Stosowany doustnie ritonawir (jeden z najsilniejszych inhibitorów CYP3A4) zmniejszał klirens fentanylu stosowanego dożylnie o dwie trzecie i podwajał jego okres półtrwania. Jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów CYP3A4 (np. ritonawiru, itrakonazolu, antybiotyków makrolidowych) z fentanylem stosowanym w postaci systemu transdermalnego może powodować wzrost stężenia fentanylu w osoczu. Może to nasilać lub przedłużać zarówno działanie lecznicze jak i działania niepożądane fentanylu, co może prowadzić do ciężkiej depresji oddechowej. W takich przypadkach należy zachować wzmożoną ostrożność i prowadzić obserwację pacjenta. Jednoczesne stosowanie ritonawiru lub innych silnych inhibitorów CYP3A4 i fentanylu w postaci systemu transdermalnego nie jest zalecane, chyba że pacjent jest uważnie obserwowany.

Mimo, że pentozacyna lub buprenorfina wykazują działanie przeciwbólowe, to częściowo antagonizują niektóre efekty działania fentanylu (np. znieczulenie) i mogą indukować objawy zespołu odstawienia u pacjentów uzależnionych od opioidów.

4.6 Ciąża i laktacja

Bezpieczeństwo stosowania fentanylu w postaci systemów transdermalnych w okresie ciąży nie jest ustalone. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz: punkt 5.3). Nie jest znane potencjalne zagrożenie dla człowieka. W okresie ciąży fentanyl powinien być stosowany tylko w przypadku absolutnej konieczności.

Długotrwałe stosowanie w okresie ciąży może spowodować objawy odstawienia u noworodka.

Fentanyl nie powinien być stosowany w czasie porodu (włącznie z cięciem cesarskim), ponieważ fentanyl przenika przez barierę łożyska i może spowodować depresję oddechową u płodu i noworodka.

Fentanyl jest wydzielany z mlekiem matki i może powodować sedację i depresję oddechową u karmionego piersią dziecka. Z tego względu nie należy karmić piersią w okresie stosowania produktu Matrifen i w ciągu 72 od jego odstawienia.

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

Fentanyl system transdermalny ma znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi maszyn. Należy się go spodziewać szczególnie na początku leczenia, po zmianie dawki, a także przy jednoczesnym stosowaniu alkoholu i środków uspokajających. Nie ma niezbędnej konieczności do stosowania ograniczeń w zakresie prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn u pacjentów stabilnych, stosujących ustalone, dobrze tolerowane dawkowanie. Jednak każdy pacjent zawsze powinien skonsultować z lekarzem, czy w jego konkretnym przypadku jest dopuszczalne prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Dla opisu częstości występowania działań niepożądanych zastosowano wymienione poniżej kategorie: Bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), bardzo rzadko ($\geq 1/10\ 000$) włączając pojedyncze przypadki.

Najpoważniejszym działaniem niepożądanym fentanylu jest depresja oddechowa.

Zaburzenia psychiczne

Bardzo często:	senność
Często:	uspokojenie, splątanie, depresja, lęk, nerwowość, omamy, zmniejszone łaknienie
Niezbyt często:	euforia, amnezja, bezsenność, pobudzenie
Bardzo rzadko:	urojenia, astenia, zaburzenia seksualne

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często:	senność, bóle głowy
Niezbyt często:	drżenia, parestezje, zaburzenia mowy
Bardzo rzadko:	atakseja, niepadaczkowe drgawki miokloniczne

Zaburzenia oka

Rzadko:	niedowidzenie
---------	---------------

Zaburzenia serca

Niezbyt często:	bradykardia, tachykardia, niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze
Rzadko:	arytmia, rozszerzenie naczyń

Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często:	duszność, hipowentylacja
Bardzo rzadko:	depresja oddechowa, bezdech, krwioplucie, obturacja płuc, zapalenie gardła, skurcz krtani

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Bardzo często:	nudności, wymioty, zaparcia
Często:	suchość w jamie ustnej, niestrawność
Niezbyt często:	biegunka
Rzadko:	czkawka
Bardzo rzadko:	niedrożność jelit, bolesne wzdęcia z oddawaniem gazów

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko:	reakcje anafilaktyczne
----------------	------------------------

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo często:	pocenie się, świąd
Często:	odczyny skórne w miejscu nałożenia
Niezbyt często:	wysypka, rumień

Wysypka, rumień i świąd ustępują zazwyczaj w ciągu jednego dnia po usunięciu plastra.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często:	zatrzymanie moczu
Bardzo rzadko:	skąpomocz, ból pęcherza

Zaburzenia ogólne

Rzadko:	obrzęk, uczucie zimna
---------	-----------------------

Inne działania niepożądane

Podczas stosowania fentanylu przez dłuższy czas może się rozwinąć tolerancja oraz uzależnienie fizyczne i psychiczne.

Po zmianie wcześniej stosowanego analgetyku opioidowego na fentanyl w postaci systemu transdermalnego mogą wystąpić objawy zespołu odstawienia opioidów (na przykład: nudności, wymioty, biegunka, niepokój i dreszcze).

Profil działań niepożądanych u dzieci i młodzieży leczonych systemem transdermalnym uwalniającym fentanyl 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 uśmierzania bólu związanego z ciężką chorobą. Nie wydaje się zatem, aby podczas stosowania leku zgodnie ze wskazówkami występowały jakiegokolwiek inne czynniki ryzyka związane ze stosowaniem systemu transdermalnego uwalniającego fentanyl, specyficzne dla populacji dzieci w wieku powyżej 2 lat. Bardzo częstymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi w badaniach klinicznych były gorączka, wymioty oraz nudności.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

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

Leczenie

W leczeniu depresji oddechowej należy natychmiast zastosować leczenie objawowe, w tym usunięcie systemu i fizyczne oraz werbalne pobudzenie pacjenta. Następnie należy zastosować nalokson będący specyficznym antagonistą opioidowym.

U dorosłych zaleca się dożylnie podanie chlorowodoru naloksonu w początkowej dawce od 0,4 do 2 mg. W razie konieczności podobną dawkę należy powtarzać co 2-3 minuty lub zastosować ciągły wlew dożylny w dawce 2 mg w 500 ml izotonicznego roztworu chlorku sodu (0,9%) lub 5% roztworu glukozy (0,004 mg/ml). Szybkość wlewu powinna być dostosowana do dawek podanych we wcześniejszych wstrzyknięciach dożylnych oraz indywidualnej reakcji pacjenta. Jeżeli nie można wykorzystać drogi dożytnej, chlorowodorek naloksonu można również podawać domięśniowo lub podskórnie. Po podaniu domięśniowym lub podskórnym początek działania jest wolniejszy niż po podaniu dożylnym. Podanie domięśniowe zapewnia bardziej długotrwały efekt niż podanie dożylnie. Depresja oddechowa będąca wynikiem przedawkowania może utrzymywać się dłużej niż działanie antagonisty opioidowego. Zniesienie działania środka narkotycznego może spowodować ostry nawrót bólu i wyrzut katecholamin. Jeżeli stan kliniczny pacjenta tego wymaga, konieczne jest leczenie na oddziale intensywnej opieki. W przypadku wystąpienia ciężkiego lub utrzymującego się niedociśnienia należy brać pod uwagę możliwość hipowolemii i zastosować odpowiednie płyny dożylnie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa terapeutyczna: opioidowe leki przeciwbólne, kod ATC: N02AB03

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

Bezpieczeństwo transdermalnego systemu fentanylu oceniono w trzech otwartych badaniach klinicznych z udziałem 293 pacjentów z przewlekłym bólem, w wieku od 2. do 18. roku życia, z czego 66 było w wieku od 2. do 6. roku życia. W badaniach tych, dobową dawką doustnej morfiny od 30 mg

do 45 mg na dzień, została zastąpiona przez jeden system transdermalny fentanylu 12 mikrogramów na godzinę. Dawkę początkową 25 mikrogramów na godzinę i większą zastosowano u 181 pacjentów, którzy uprzednio otrzymywali dobową dawkę opioidów, w ilości, co najmniej 45 mg morfiny podawanej doustnie.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Fentanyl w postaci systemu transdermalnego jest dostarczany do organizmu przez 72- godzinny okres stosowania.

Wchłanianie: Po pierwszym zastosowaniu systemu stężenie fentanylu w surowicy rośnie stopniowo, generalnie wyrównuje się pomiędzy 12 a 24 godziną stosowania i pozostaje na względnie stałym poziomie przez pozostały czas 72 godzinnego okresu stosowania. Po zastosowaniu drugiego systemu w ciągu 72 godzin ustala się stan stacjonarny w surowicy krwi, który utrzymuje się w trakcie stosowania kolejnych plastrów o tej samej mocy. Wchłanianie fentanylu może się różnić w przypadku różnych miejsc nakładania systemu. W badaniach na zdrowych ochotnikach, u których stosowano system na klatce piersiowej, obserwowano mniejsze wchłanianie fentanylu (średnio o 25%) w porównaniu z wchłanianiem po stosowaniu na ramiona i plecy.

Dystrybucja: Fentanyl łączy się z białkami osocza krwi w 84%.

Biotransformacja: Fentanyl wykazuje liniową kinetykę i jest głównie metabolizowany w wątrobie poprzez CYP3A4. Główny metabolit, norfentanyl, jest nieaktywny.

Eliminacja: Po zdjęciu ze skóry systemu transdermalnego z fentanylem, jego stężenie w surowicy spada stopniowo średnio o 50% w ciągu 13-22 godzin u dorosłych i 22-25 godzin u dzieci. Ciągłe wchłanianie fentanylu przez skórę w wyniku stosowania systemu terapeutycznego warunkuje wolniejszą jego eliminację z surowicy niż po podaniu w postaci infuzji dożylniej. Około 75% fentanylu jest wydalane z moczem, w większości w postaci metabolitów, a tylko mniej niż 10% w postaci niezmięnionej. Około 9% dawki jest wydalane z kałem, głównie w postaci metabolitów.

Farmakokinetyka w specjalnych grupach pacjentów

Uszkodzenie wątroby lub nerek może powodować zwiększenie stężenia fentanylu w surowicy krwi. Pacjenci w podeszłym wieku, wyniszczeni lub ogólnie wycieńczeni mogą mieć zmniejszony klirens, co może wydłużać końcowy okres półtrwania leku (patrz: punkt 4.2 i 4.4).

Dzieci

Dostosowanie do masy ciała. Klirens (l/godz./kg) u dzieci wydaje się być o 82% większy w grupie wiekowej od 2. do 5. roku życia i o 25% większy w grupie wiekowej od 6. do 10. roku życia w porównaniu z grupą dzieci w wieku od 11. do 16. roku życia, które z reguły mają takie same wartości klirensu jak dorośli. Obserwacje te wzięto pod uwagę podczas opracowywania zaleceń dotyczących dawkowania leku u dzieci.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne, zebrane na podstawie wyników standardowych badań farmakologii bezpieczeństwa, toksyczności po podaniu wielokrotnym i genotoksyczności nie wskazują na specjalne ryzyko dla ludzi.

Badania na zwierzętach wykazały zmniejszoną płodność i zwiększoną śmiertelność płodów u szczurów. Nie wykazano jednak działania teratogennego.

Badania mutagenności na bakteriach i gryzoniach dały wyniki negatywne. Podobnie jak inne opioidy, fentanyl wykazywał działania mutagenne *in vitro* w komórkach ssaków. Ryzyko działania mutagennego w warunkach terapeutycznych wydaje się nieprawdopodobne ponieważ działanie to było indukowane przez bardzo duże dawki fentanylu.

Nie przeprowadzono długotrwałych badań rakotwórczości.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Glikol dipropylenowy,
hypromeloza 10 mPas,
dimetykon 350 cSt,
klej silikonowy (amine resistant, medium tack),
klej silikonowy (amine resistant, high tack),
membrana kontrolująca uwalnianie (kopolimer etylenu i octanu winylu EVA),
folia zewnętrzna (politereftalan etylenu PET),
warstwa zabezpieczająca (politereftalan etylenu, fluoropolimer),
tusz.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Produkt leczniczy nie wymaga specjalnych środków ostrożności przy przechowywaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Każdy system jest pakowany w zgrzewaną termicznie saszetkę wykonaną z papieru, aluminium i poliakrylonitrylu (PAN).

Wielkość opakowań: 1, 3, 5, 10 i 20 systemów terapeutycznych.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą być dostępne w sprzedaży.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Duże ilości fentanylu pozostają w systemie transdermalnym nawet po użyciu systemu. Po wykorzystaniu system powinien zostać złożony na pół warstwą przylegającą do siebie, tak, aby błona uwalniająca lek nie była odsłonięta. Ze względów bezpieczeństwa i ochrony środowiska system należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami lub zwrócić do apteki. Niezużyty produkt leczniczy należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami lub zwrócić do apteki.

Brak dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa i farmakokinetyki dla innych dróg podania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Nycomed Pharma Sp. z o.o.
Al. Jerozolimskie 146 A
02-305 Warszawa

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

Matrifen 12 mikrogramów/godzinę system transdermalny - 12766

Matrifen 25 mikrogramów/godzinę system transdermalny - 12765

Matrifen 50 mikrogramów/godzinę system transdermalny - 12764

Matrifen 75 mikrogramów/godzinę system transdermalny - 12763

Matrifen 100 mikrogramów/godzinę system transdermalny - 12762

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

05.04.2007

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

01/2012