



ДГ-2009 0534/27.11.2009

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ФЕНТАСТАД 25 микрограма /час трансдермални пластири
ФЕНТАСТАД 50 микрограма /час трансдермални пластири
ФЕНТАСТАД 75 микрограма /час трансдермални пластири
ФЕНТАСТАД 100 микрограма /час трансдермални пластири

FENTASTAD 25 micrograms/h transdermal patches
FENTASTAD 50 micrograms/h transdermal patches
FENTASTAD 75 micrograms/h transdermal patches
FENTASTAD 100 micrograms/h transdermal patches

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Фентастад 25 микрограма /час: Един трансдермален пластир с $7,5 \text{ cm}^2$ освобождаваща повърхност съдържа 4, 125 mg фентанил. Това съответства на освобождаване на 25 микрограма фентанил на час.

Фентастад 50 микрограма /час: Един трансдермален пластир с 15 cm^2 освобождаваща повърхност съдържа 8,25 mg фентанил. Това съответства на освобождаване на 50 микрограма фентанил на час.

Фентастад 75 микрограма /час: Един трансдермален пластир с $22,5 \text{ cm}^2$ освобождаваща повърхност съдържа 12, 375 mg фентанил. Това съответства на освобождаване на 75 микрограма фентанил на час.

Фентастад 100 микрограма /час: Един трансдермален пластир с 30 cm^2 освобождаваща повърхност съдържа 16,5 mg фентанил. Това съответства на освобождаване на 100 микрограма фентанил на час.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Трансдермален пластир.

ФЕНТАСТАД 25 микрограма /час трансдермален пластир:
Прозрачен, безцветен пластир с надпис "Fentastad 25 $\mu\text{g/h}$ ".

ФЕНТАСТАД 50 микрограма /час трансдермален пластир:
Прозрачен, безцветен пластир с надпис "Fentastad 50 $\mu\text{g/h}$ ".

ФЕНТАСТАД 75 микрограма /час трансдермален пластир:
Прозрачен, безцветен пластир с надпис "Fentastad 75 $\mu\text{g/h}$ ".

ФЕНТАСТАД 100 микрограма /час трансдермален пластир:
Прозрачен, безцветен пластир с надпис "Fentastad 100 $\mu\text{g/h}$ ".



4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Силна хронична болка, например болка при карцином, която може да бъде адекватно повлияна само с опиоидни аналгетици.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозирането е индивидуално и се основава на анамнезата на пациента по отношение на употребата на опиоидни аналгетици като се взема предвид:

- възможното развитие на толеранс,
- настоящото общо състояние, медицинския статус на пациента, и
- степента на тежест на заболяването.

Необходимата доза фентанил се коригира индивидуално и трябва да се определя редовно след всяко приложение.

Пациенти, които за първи път получават лечение с опиоидни аналгетици

Съществуват пластири с ниво на освобождаване 12,5 микрограма/час и те трябва да бъдат използвани при първоначално дозиране. Не се препоръчва започване на лечение с Фентастад при пациенти в старческа възраст или смного ниско тегло, поради известната им чувствителност към лечение с опиоидни аналгетици. В такива случаи се предпочита започване на лечението с ниски дози морфин с незабавно освобождаване и назначаване на лечение с Фентастад след определчне на оптималната доза.

Преминаване от прием на други опиоидни аналгетици

При преход от перорален или парентерален прием на опиоидни аналгетици към лечение с фентанил, началната доза се определя както следва:

1. Трябва да се определи количеството аналгетици, необходими през последните 24 часа.
2. Получената сума трябва да се преобразува към съответната доза на перорален морфин чрез използване на Таблица 1.
3. Съответната доза фентанил трябва да се определи както следва:
 - a) Чрез използване на Таблица 2 при пациенти, които имат нужда от смяна на опиоидното лечение (съотношението на преобразуване на перорален морфин към трансдермален фентанил е равно на 150:1)
 - b) чрез използване на Таблица 3 при пациенти на стабилна и добре толерирана опиоидна терапия (съотношението на преобразуване от перорален морфин към трансдермален фентанил е равно на 100:1)

Таблица 1: Преобразуване на еквивалентния аналгетичен ефект

Всички дози, посочени в таблицата, са еквивалентни по аналгетичен ефект на 10 mg морфин за парентерално приложение

Еквивалента аналгетична доза (mg)		
Лекарствено вещество	Парентерално приложение (i.m.)	Перорално приложение
Морфин	10	30-40
Хидроморфон	1,5	7,5
Оксикодон	10-15	20-30
Метадон	10	20



Леворфанол	2	4
Оксиморфин	1	10 (ректално)
Диаморфин	5	60
Петидин	75	-
Кодеин	-	200
Бупренорфин	0,4	0,8 (сублингвално)
Кетобемидон	10	20-30

Таблица 2: Препоръчителни начални дози на трансдермален фентанил, основаващи се на пероралните дневни дози морфин (при пациенти, които имат нужда от смяна на опиоидното лечение)

Перорална доза морфин (mg / 24 h)	Освобождаване на трансдермален фентанил (микрограма / час)
0- 44	12,5
45-134	25
135-224	50
225-314	75
315-404	100
405-494	125
495-584	150
585-674	175
675-764	200
765-854	225
855-944	250
945-1034	275
1035-1124	300

Таблица 3: Препоръчителни първоначални дози на трансдермален фентанил, основаващи се на пероралните дневни дози морфин (при пациенти на стабилна и добре толерирана опиоидна терапия)

Перорална доза морфин (mg /24 h)	Освобождаване на трансдермален фентанил (микрограма / час)
< 60	12,5
60-89	25
90-149	50
150-209	75
210-269	100
270-329	125
330-389	150
390-449	175
450-509	200
510-569	225
570-629	250
630-689	275
690-749	300



Чрез комбиниране на няколко трансдермални пластира може да се постигне ниво на освобождаване на фентанил над 100 микрограма / час.

Първоначалната оценка на максималния аналгетичен ефект на Фентастад не трябва да се провежда преди пластира да бъде използван в продължение на 24 часа. Това се дължи на постепенното увеличение на серумните концентрации на фентанил през първите 24 часа след приложение на пластира.

През първите 12 часа след преминаване към Фентастад, пациентът продължава да приема предходния аналгетик в неговата предишна доза; през следващите 12 часа този аналгетик се прилага според нуждите.

Титриране на дозите и поддържащо лечение

Пластирът трябва да бъде подменян на всеки 72 часа. Дозата трябва да бъде титрирана индивидуално до постигане на аналгетична ефикасност. При пациенти, които имат силно изразено понижаване в периода от 48-72 часа след приложението, може да се наложи замяната на фентанил след 48 часа.

Съществуват пластири с ниво на освобождаване 12,5 микрограма/час и те са подходящи за титриране на дозата в по-ниската област на дозиране. Ако в края на периода на начално приложение аналгезията не е достатъчна, дозата може да бъде увеличена след 3 дни, до постигане на желанния ефект при всеки пациент. Допълнителна корекция на дозите обикновено се извършва с увеличаване на дозите с 12,5 микрограма / час или 25 микрограма/час, въпреки че трябва да бъде отчетена и нуждата от допълнителна аналгезия, както и нивото на болката на пациента.

Пациентите може да се нуждаят от периодични допълнителни дози краткодействащ аналгетик при "междинни пристъпи" на болката. Допълнителни или алтернативни методи на аналгезия, или алтернативно приложение на опиоидни аналгетици трябва да бъдат обсъдени, когато дозите Фентастад надвишават 300 микрограма / час.

Има съобщения за симптоми на отнемане при преминаването от продължително лечение с морфин към трансдермален фентанил, въпреки адекватната аналгетична ефикасност. В случай на поява на симптоми на отнемане препоръчва се лечението им с ниски дози краткодействащ морфин.

Промяна или прекратяване на лечението

При необходимост от прекратяване на приложението на пластира всяко заменяне с други опиоидни аналгетици трябва да става постепенно, започвайки с ниска доза и с постепенно повишаване на дозата. Това се дължи на постепенното спадане на нивата на фентанил след премахване на пластира; необходими са най-малко 17 часа за понижаване на серумните концентрации на фентанил с 50 %. По принцип, прекратяването на аналгезията с опиоидни аналгетици трябва да бъде постепенно, за да се избегнат симптомите на отнемане (гадене, повръщане, диария, тревожност и мускулен тремор). Таблицы 2 и 3 не трябва да се използват при преминаване от трансдермален фентанил към лечение с морфин.

Начин на приложение

За трансдермално приложение.

Преди поставянето, кожата трябва да се измие внимателно с чиста вода (без почистващи средства) и да бъде напълно подсушена. След това трансдермалният пластир се поставя чрез леко притискане с дланта на ръката за около 30 секунди. Областта от кожата, върху която се поставя пластира, трябва да бъде без микроскопични наранявания (напр. в резултат на облъчване или бръснене) и раздразване.



Тъй като трансдермалният пластир е защитен от външно водоустойчиво филмово покритие, той може да бъде носен и по време на къпане.

Понякога може да бъде необходима допълнителна адхезия на пластира.

При извършване на прогресивно повишаване на дозата, необходимата повърхностна област може да достигне точката, при която не е възможно по-нататъшно повишаване.

Продължителност на приложението

Пластирът трябва да бъде подменен след 72 часа. Когато в отделни случаи се наложи по-ранна смяна, то тя не трябва да се извършва преди изтичането на 48 часа. В противен случай може да настъпи покачване на средната концентрация на фентанил. При всяко приложение трябва да се избира нова област от кожата. Необходим е период от 7 дена преди прилагане на нов пластир на същата област от кожата. Аналгетичният ефект може да персистира известно време след премахване на пластира.

Ако след премахване на трансдермалния пластир по кожата останат следи от него те могат да бъдат отстранени чрез използване на обилно количество сапун и вода. При почистването не трябва да се използва алкохол или други разтворители, тъй като те могат да проникнат в кожата в резултат на ефекта на пластира.

Педиатрична популация

Дозировка:

Трансдермалният фентанил може да се прилага само при опиоидно-толерантни педиатрични пациенти (на възраст от 2 до 16 години), които вече приемат поне 30 mg перорален морфин дневно. За преминаване на педиатрични пациенти от перорални или парентерални опиоиди към трансдермален фентанил, вижте “Преобразуване на еквивалентния аналгетичен ефект” (таблица 1) и “Препоръчителна доза трансдермален фентанил, основани на дневна перорална доза морфин” (таблица 4).

Таблица 4: Препоръчителна доза трансдермален фентанил, основани на дневна перорална доза морфин¹

Перорална доза морфин (mg/24 h)	Освобождаване на трансдермален фентанил (микрограма / час)
При педиатрични пациенти ² 30-44	При педиатрични пациенти ² 12.5
45-134	25

¹ При клинични проучвания тези граница на дневни дози перорален морфин са използвани като основа за преобразуване към трансдермален фентанил.

² За преобразуване към дози Фентастад по-високи от 25 микрограма/час, се препоръчва съотношение на преобразуване на перорален морфин към трансдермален фентанил от 150:1 (виж таблица 2).

Има ограничени данни от клинични проучвания при деца, които приемат повече от 90 mg перорален морфин дневно. При педиатрични проучвания, препоръчаната доза на фентанил трансдермален пластир е изчислена по традиционен начин: 30 mg до 45 mg перорален морфин дневно или неговата еквивалентна доза опиоид е сменена с един Фентастад 12 микрограма/час трансдермален пластир. Трябва да се отбележи, че тази схема на преобразуване при деца е приложима само при преминаване от перорален морфин (или негов еквивалент) към трансдермален фентанил. Схемата на преобразуване не трябва да бъде използвана за преобразуване от трансдермален фентанил към други опиоиди, тъй като може да настъпи предозиране.

Аналгетичният ефект на първата доза трансдермален фентанил няма да бъде оптимален през първите 24 часа. Следователно, по време на първите 12 часа след преминаване към



трансдермален фентанил, на пациентите трябва да им бъде давана предишната редовна доза аналгетици. През следващите 12 часа в зависимост от клиничната необходимост, може да бъдат прилагани аналгетици.

Тъй като пиковите нива на фентанил настъпват след интервал от 12 до 24 часа от лечението, пациентите трябва да бъдат проследявани за нежелани реакции, включващи хиповентилация, за период от 48 часа от започването на лечението с трансдермален фентанил или при последващо титриране на дозата (вижте също точка 4.4).

Титриране и поддържане на дозата

Ако обезболяващия ефект на трансдермалния фентанил, е недостатъчен, трябва да се приложи морфин или друг опиоид за кратко време. В зависимост от допълнителните нужди за аналгезия и статуса на болка при детето, може да се използват повече пластири. Корекции на дозата трябва да бъде направени постепенно с дози по 12,5 микрограма / час.

Начин на приложение

При малки деца, горната част на гърба е предпочитаното място за прилагане на пластир, за да се намали възможността на детето да извади пластира.

Употреба при пациенти в старческа възраст

Пациентите в старческа възраст трябва да се наблюдават внимателно и при необходимост дозите да бъдат намалявани (вж. точки 4.4 и 5.2).

Чернодробно и бъбречно увреждане

Пациентите с чернодробно или бъбречно увреждане трябва да се наблюдават внимателно и при необходимост дозите да бъдат намалявани (вж. точка 4.4).

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества.
- Остра или постоперативна болка, поради невъзможност за титриране на дозата по време на краткотрайното приложение.
- Тежко увреждане на централната нервна система.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Продуктът трябва да се използва само като част от интегрирано лечение на болката в случаите, когато пациента е оценен адекватно медицински, социално и психологически. Лечението с Фентастат трябва да бъде започнато единствено от лекар с опит, запознат с фармакокинетиката на фентанил трансдермални пластири и с риска от тежка хиповентилация. След проява на тежки нежелани реакции, пациентът трябва да се наблюдава за период от 24 часа след премахване на пластира заради полуживота на фентанил (вж. точка 5.2).

При хронична болка, която не е причинена от карцином, може да се предпочете започване на лечението със силни опиоиди с незабавно освобождаване (напр. морфин) и предписване на фентанил трансдермални пластири след определяне на ефикасността и оптималната доза на силния опиоид.

Трансдермалният пластир не трябва да бъде разрязван, тъй като няма информация за качеството, ефикасността и безопасността на такива разделени пластири.

Ако са необходими дози еквивалентни на повече от 500 mg морфин, се препоръчва преоценка на опиоидната терапия.



Най-честите нежелани лекарствени реакции след прилагане на обичайните дози са сънливост, объркване, гадене, повръщане и констипация. Първите от тях са преходни и ако симптомите персистират, причината за тях трябва да се изследва. Констипацията, от друга страна, не изчезва при продължаване на лечението. Всички тези нежелани реакции могат да бъдат очаквани и следователно трябва да се предвиждат, за да се оптимизира лечението, като това особено важи за констипацията. Често може да се наложи коригиращо лечение (вж. точка 4.8).

Не се препоръчва едновременното приложение на производни на барбитуровата киселина, бупренорфин, налбуфин или пентазоцин (вж. също точка 4.5).

Фентастад трябва да се прилага само върху кожата на пациента, на който е предписан. В изолирани случаи, пластирът се е допрял до кожата на друг човек след непосредствен телесен контакт. В такива случаи пластирът трябва да се отстрани веднага.

Внезапна болка

Изследванията показват, че почти всички пациенти, независимо от лечението с фентанил пластир, се нуждаят от допълнително лечение с мощен лекарствен продукт с бързо освобождаване за овладяване на внезапни пристъпи на болка.

Респираторна депресия

Както при всички мощни опиоиди, при някои пациенти е възможна появата на респираторна депресия при употреба на *Фентастад*; пациентите трябва да бъдат наблюдавани за такива ефекти. Респираторната депресия може да продължи след премахването на пластира. Честотата на поява на респираторна депресия се увеличава с повишаване на дозата на фентанил. Лекарствата, които повлияват ЦНС, могат да засилят респираторната депресия (вж. точка 4.5). При пациенти със съществуваща респираторна депресия, фентанил трябва да се използва с повишено внимание и в по-ниска доза.

Хронично белодробно заболяване

При пациенти с хронично обструктивно или друго белодробно заболяване фентанил може да има по-сериозни нежелани лекарствени реакции. При такива пациенти опиоидните аналгетици могат да намалят дихателни движения и да повишат резистентността на дихателните пътища.

Лекарствена зависимост

При многократно приложение на опиоидни аналгетици могат да се развият толерантност и физическа и психическа зависимост, като това се наблюдава рядко при лечение на болка свързана с карцином.

Както и при другите опиоиди, рискът от развитие на лекарствена зависимост е значително по-голям при пациенти, пристрастени към лекарства или към алкохол или при пациенти с анамнеза за алкохолизъм. Ако лечението с *Фентастад* е подходящо при пациенти с повишен риск от зависимост, то тези пациенти трябва да бъдат внимателно проследявани.

Повишено вътречерепно налягане

Фентастад трябва да се използва с внимание при пациенти, които могат да са особено чувствителни към вътречерепните ефекти от задържането на CO₂, каквито са пациентите с доказано повишено вътречерепно налягане, нарушено съзнание или кома.

Фентанил трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с установен мозъчен тумор.

Сърдечно заболяване



Опиоидните аналгетици могат да предизвикат хипотония, особено при пациенти с хиповолемия. Следователно е необходимо повишено внимание при лечение на пациенти с хипотония и/или пациенти с хиповолемия. Фентанил може да предизвика брадикардия. Фентастат трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с брадиаритмии.

Нарушена чернодробна функция

Фентанил се метаболизира до неактивни метаболити в черния дроб и по тази причина пациентите с чернодробно заболяване могат да имат забавено елиминиране. Пациентите с чернодробно увреждане трябва да се наблюдават внимателно и при необходимост дозата да бъде намалена.

Бъбречно увреждане

По-малко от 10 % от фентанил се отделя непроменен през бъбреците и за разлика от морфина, не са известни активни метаболити, отделяни през бъбреците. Данните, получени след интравенозно приложение на фентанил при пациенти с бъбречна недостатъчност показват, че обемът на разпределение на фентанил може да бъде променен чрез диализа. Това може да повлияе серумните концентрации. Ако пациентите с бъбречни увреждания приемат трансдермален фентанил, те трябва да бъдат внимателно наблюдавани за симптоми на токсичност с фентанил и при необходимост дозата следва да бъде намалена.

Пациенти с повишена температура/външни източници на топлина

Значителното покачване на телесната температура може да увеличи степента на абсорбция на фентанил. По тази причина пациентите, които имат повишена температура трябва да бъдат наблюдавани за нежелани реакции причинени от опиоиди. Мястото на приложение на пластира не трябва да се излага на висока температура от външни източници на топлина, напр. сауна.

Пациенти в старческа възраст

Данните от проучвания с интравенозно приложение на фентанил сочат, че при пациенти в старческа възраст може да се наблюдава намален клирънс и удължен полуживот. В допълнение, пациентите в старческа възраст могат да бъдат по-чувствителни към активната съставка в сравнение с по-младите пациенти. Въпреки това, проучвания с фентанил трансдермален пластир при пациенти в старческа възраст показват фармакокинетика на фентанил, която не се различава значително от тази при по-млади пациенти, въпреки че има тенденция серумните концентрации да бъдат по-високи. Пациентите в напреднала възраст или кахектичните пациенти трябва да бъдат наблюдавани внимателно и при необходимост дозата трябва да се намали.

Педиатрични пациенти

Трансдермалния фентанил не трябва да се прилага при педиатрични пациенти, приемащи опиоиди (виж точка 4.2). Има възможност за сериозна или животозастрашаваща хиповентиляция, независимо от дозата на приложения трансдермален фентанил (виж таблици 1 и 4 в точка 4.2).

Трансдермален фентанил не е проучван при деца под 2-годишна възраст.

Трансдермален фентанил не трябва да бъде прилаган при толерантни към опиоиди деца на възраст 2 години или по-големи (виж точка 4.2). Трансдермалният фентанил не трябва да бъде използван при деца под 2 годишна възраст.

За да се опазят от случайно поглъщане от деца, трябва да се обърне внимание, когато се избира мястото на приложение на трансдермалните пластири фентанил (виж точка 4.2) и прилепването на пластира внимателно да се наблюдава.



Кърмене

Тъй като фентанил се екскретира в кърмата, по време на лечението с Фентастад кърменето трябва да бъде преустановено (вж. също точка 4.6).

Пациенти с миастения гравис

Могат да настъпят не-епилептични (мио)клонични реакции. Необходимо е повишено внимание при лечение на пациенти с миастения гравис.

Ефекти в случаи на изследване за допинг злоупотреби

Приложението на Фентастад може да доведе до положителни резултати при допинг тестовете. Не може да бъде оценен рискът за здравето при употреба на Фентастад като вещество за допинг; не може да се изключи сериозно излагане на опасност на здравето.

Взаимодействия

Като цяло трябва да се избягват комбинации с производни на барбитуровата киселина, бупренорфин, налбуфин и пентазоцин (вж. точка 4.5).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Трябва да се избягва едновременната употреба с производни на барбитуровата киселина, тъй като могат да се засилят ефектите на респираторна депресия на фентанил.

Не се препоръчва едновременната употреба с бупренорфин, налбуфин или пентазоцин. Тези лекарствени продукти имат висок афинитет към опиоидните рецептори с относително ниска вътрешна активност като по този начин частично антагонизират аналгетичния ефект на фентанил и могат да предизвикат симптоми на отнемане при пациенти с опиоидна зависимост (вж. също точка 4.4).

Едновременното приложение с други лекарствени продукти, потискащи ЦНС може да предизвика допълнителни ефекти на потискане, като е възможно да настъпят хиповентилация, хипотония, както и дълбока седация или кома. Споменатите по-горе лекарствени продукти, потискащи ЦНС, включват:

- опиоиди аналгетици
- антипсихотици
- хипнотици
- общи анестетици
- фенотиазини
- мускулни релаксанти
- седиратори антихистамини
- алкохолни напитки

Поради това, едновременната употреба с което и да е от изброените по-горе лекарствени продукти и активни съставки изисква наблюдение на пациента.

Има съобщения, че MAO-инхибиторите увеличават ефекта на наркотичните аналгетици, особено при пациенти със сърдечна недостатъчност. По тази причина фентанил не трябва да се използва в интервала от 14 дена след прекратяване на лечението с MAO инхибитори. Фентанил е активна съставка с висок клирънс, метаболизира се бързо във висока степен, главно от CYP3A4.

Итраконазол (моцнен инхибитор на CYP3A4) в доза от 200 mg/дневно приложен перорално за период от четири дена не е имал значим ефект върху фармакокинетиката на интравенозен фентанил. Въпреки това, при отделни лица са наблюдавани повишени



плазмени концентрации. Пероралното приложение на ритонавир (един от най-мощните инхибитори на СУР3А4) понижава клирънса на интравенозен фентанил с две трети и удвоява полуживота му. Едновременната употреба на мощни инхибитори на СУР3А4 (напр. ритонавир, кетоконазол, итраконазол, макролидни антибиотици) с фентанил приложен трансдермално може да доведе до повишена плазмена концентрация на фентанил. Това може да увеличи или удължи, както терапевтичните ефекти, така и нежеланите реакции, което може да предизвика тежка респираторна депресия. В такива случаи трябва да се предприемат засилени грижи и наблюдение на пациента. Не се препоръчва комбинираната употреба на ритонавир или други мощни инхибитори на СУР3А4 с трансдермален фентанил, освен в случаите когато пациента се наблюдава внимателно.

4.6 Бременност и кърмене

Не е установена безопасността на фентанил по време на бременност. Изследвания при животни са показали репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Фентанил трябва да се използва по време на бременност само когато съществува ясна необходимост.

Продължителното лечение по време на бременност може да предизвика симптоми на отнемане при новороденото.

Употребата на фентанил при раждане (включително цезарово сечение) не се препоръчва, тъй като фентанил преминава през плацентата и може да предизвика респираторна депресия при новороденото.

Фентанил се екскретира в кърмата и може да предизвика седация и респираторна депресия при кърмачето. По тази причина кърменето трябва да бъде прекратено по време на лечението и за най-малко 72 часа след премахването на *Фентастад* (вж. също точка 4.4).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Фентастад влияе сериозно върху способността за шофиране и работа с машини. Това може да се очаква особено в началото на лечението, при всяка промяна в дозирането, както и при употреба на алкохол или антипсихотици. Пациентите стабилизирани на специфична доза не трябва непременно да бъдат ограничавани. Следователно, пациентите трябва да се консултират с лекаря си, дали шофирането и работата с машини е разрешена.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

За описване на честотата на нежеланите реакции се използват следните означения: Много чести (>1/10), Чести (>1/100 до <1/10), Нечести (>1/1 000 до <1/100), Редки (>1/10 000 до <1/1 000), Много редки (<1/10 000), неизвестна честота (не може да бъде изчислена от наличните данни).

Най-сериозната нежелана реакция на фентанил е респираторната депресия.

Нарушения на имунната система

Много редки: анафилаксия

Психиатрични нарушения

Много чести: сомнолентност.

Чести: седация, нервност, загуба на апетит, депресия.

Нечести: еуфория, амнезия, безсъние, халюцинации, възбуда.



Много редки: налудни идеи, състояния на възбуда, астения, тревожност, объркване, сексуална дисфункция, симптоми на отнемане.

Нарушения на нервната система

Много чести: главоболие, замаяност.

Нечести: тремор, парестезия, нарушения на речта.

Много редки: атаксия, припадъци (включително клонични припадъци и генерализирани конвулсни припадъци).

Нарушения на очите:

Много редки: амблиопия.

Сърдечни нарушения

Нечести: тахикардия, брадикардия.

Редки: аритмия.

Съдови нарушения

Нечести: хипертония, хипотония.

Редки: вазодилатация.

Дихателни, гръдни и медиастинални нарушения

Нечести: диспнея, хиповентиляция.

Много редки: респираторна депресия, апнея.

Стомашно-чревни нарушения

Много чести: гадене, повръщане, констипация.

Чести: ксеростомия, диспепсия.

Нечести: диария.

Редки: хълцане.

Много редки: болезнена флатуленция, илеус.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Много чести: изпотяване, пруритус.

Нечести: екзантем, еритем.

Обрива, еритема и пруритуса обикновено изчезват до един ден след отстраняване на пластира.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Нечести: ретенция на урината.

Много редки: цисталгия, олигоурия.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Редки: едем, усещане за студ.

Чести: кожни реакции на мястото на приложение..

Други нежелани реакции

Неизвестна честота (не може да бъде изчислена от наличните данни): Продължителното лечение с фентанил може да доведе до развитие на толеранс, физическа и психическа зависимост. При преминаване от изписваните преди това опиоидни аналгетици към лечение с *Фентастад* или след внезапно прекратяване на лечението, пациентите могат да



проявят опиоидни симптоми на отнемане (като гадене, повръщане, диария, тревожност и треперене).

Профилът на нежелани лекарствени реакции при деца и подрастващи, лекувани с трансдермален пластир фентанил е подобен на този, наблюдаван при възрастни. Не е установен риск при педиатрични пациенти освен очаквания при употреба на опиоиди за облекчаване на болка, свързан със сериозно заболяване и няма особен риск, свързан с приложение на трансдермален фентанил при деца над 2 годишна възраст, когато се използва, както е посочено. Много чести нежелани лекарствени реакции, докладвани при педиатрични клинични проучвания са висока температура, повръщане и гадене.

4.9 Предозиране

Симптоми

Симптомите на предозиране с фентанил са продължение на неговите фармакологични действия, напр. летаргия, кома, респираторна депресия с дишане тип Cheyne-Stokes и/или цианоза. Други симптоми могат да бъдат хипотермия, понижен мускулен тонус, брадикардия, хипотония.

Признаците на токсичност са дълбока седация, атаксия, миоза, конвулсии и респираторна депресия, която е главния симптом.

Лечение

За овладяване на респираторната депресия трябва да бъдат взети незабавни контрамерки, които включват премахване на пластира и физическо или словесно стимулиране на пациента. Тези действия могат да бъдат последвани от прилагане на специфичен опиоиден антагонист, какъвто е налоксон.

При възрастни се препоръчва начална доза от 0,4-2 mg налоксонов хидрохлорид интравенозно. При необходимост такава доза може да бъде прилагана на всеки 2 или 3 минути, или да бъде приложена като постоянна инфузия от 2 mg в 500 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0.9 %) разтвор за инжекции или разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5 %). Степента на инфузия трябва да бъде коригирана според направените преди това болус инжекции и индивидуалния отговор на пациента. В случай, че интравенозното приложение не е възможно, налоксонов хидрохлорид може да бъде приложен също и интрамускулно или подкожно. След интрамускулно или подкожно приложение началото на действието е по-бавно в сравнение с интравенозното приложение. Интрамускулното приложение осигурява по-продължителен ефект в сравнение с интравенозното приложение. Респираторната депресия в следствие на предозиране може да персистира по-дълго от ефекта на опиоидния антагонист. Възобновяването на наркотичния ефект може да предизвика остра болка и отделяне на катехоламини. Лечението в интензивно отделение е важно, ако се изисква от клиничното състояние на пациента. При настъпване на тежка или трайна хипотония трябва да се има предвид възможна хиповолемия, която трябва да се лекува с подходящи парентерални течности.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамичен свойства

Фармакотерапевтична група: опиоидни аналгетици; Фенилпиперидинови производни, АТС код: N02AB03

Фентанил е опиоиден аналгетик, който взаимодейства предимно с μ -рецептора. Неговите основни терапевтични ефекти са аналгезия и седация. Минималните ефективни аналгетични серумни концентрации на фентанил при пациенти, които не са употребявали



опиоиди варират между 0,3-1,5 ng/ml; наблюдава се повишаване честотата на нежелани реакции при покачване на серумните нива над 2 ng/ml.

Както най-ниската ефективна концентрация на фентанил, така и концентрацията, която предизвиква нежелани реакции, се повишават с развитието на нарастващ толеранс.

Тенденцията за развитие на толеранс се различава значително при отделните лица.

Безопасността на трансдермалния фентанил е оценена в три отворени проучвания при 293 педиатрични пациенти с хронична болка между 2 и 18 годишна възраст, от които 66 деца са били на възраст от 2 до 6 години. При тези проучвания, от 30 mg до 45 mg перорален морфин дневно е заменен от един пластир с ниво на освобождаване от 12,5 микрограма / час. Начални дози от 25 микрограма / час и по-високи са използвани от 181 пациента, които преди това са били на дневни дози опиоиди от поне 45 mg перорален морфин.

5.2 Фармакокинетични свойства

След прилагане на *Фентастад*, фентанил се абсорбира продължително през кожата за период от 72 часа. В резултат на полимерния матрикс и дифузията на фентанил през кожните слоеве, степента на отделяне се запазва относително постоянна.

Абсорбция

След първото приложение на *Фентастад* серумните концентрации на фентанил се повишават постепенно, като обикновено се стабилизират между 12 и 24 часа и остават относително постоянни през остатъка от 72-часовия период на приложение. Достигнатите серумни концентрации на фентанил са пропорционални на размера на трансдермалния пластир фентанил. За всички практически цели, след повторно 72-часово приложение се достигат равновесни серумни концентрации, които се запазват при следващите приложения на пластир със същия размер.

Разпределение

Свързването с плазмените протеини на фентанил е 84 %.

Биотрансформация

Фентанил се метаболизира главно от черния дроб чрез CYP3A4. Главният метаболит, норфентанил, е неактивен.

Елиминиране

При прекратяване на лечението с *Фентастад*, серумните концентрации на фентанил се понижават постепенно, спадайки с приблизително 50 % съответно за 13-22 часа при възрастни и 22-25 часа при деца. Продължаващата абсорбция на фентанил от кожата е причина за по-бавното понижаване на серумната концентрация, отколкото е наблюдавано след интравенозна инфузия.

Приблизително 75 % от фентанил се отделя с урината, главно под формата на метаболити и по-малко от 10 % като непроменена активна съставка. Около 9 % от дозата се отделя с изпражненията, главно под формата на метаболити.

Фармакокинетика при специални групи

Пациентите в старческа възраст и изтощени пациенти могат да имат намален клирънс на фентанил, което да доведе до удължен краен полуживот. При пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане клирънса на фентанил може да бъде нарушен поради промени в плазмените протеини и метаболитния клирънс, което да доведе до повишени серумни концентрации.



Педиатрични пациенти: Коригиране на доза според телесно тегло, клирънс (l/h/kg) при педиатрични пациенти е 82% по-високо при деца от 2 до 5 години и 25% по-високи при деца от 6 до 10 години, в сравнение с деца между 11 и 16 години, които най-вероятно имат същия клирънс както възрастните. Тези открития са взети предвид при определяне на дозировката при педиатрични пациенти.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклинични данни не разкриват специални опасности за хората въз основа на конвенционални проучвания за фармакологична безопасност, токсичност при повтарящи се дози и генотоксичност.

Изследванията при животни са показали понижен фертилитет и повишена смъртност на плода при плъхове. Въпреки това не се демонстрирани тератогенни ефекти. Не са провеждани продължителни проучвания за канцерогенност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Залепващ слой:

Полиакрилатен адхезивен слой

Защитен слой:

Полипропиленово фолио

Синьо печатно мастило

Освобождаващ слой:

Силиконизирано полиетилен терефталатно фолио

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

18 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Фентастад 25/-50/-75/-100 микрограма / час трансдермални пластири:

Да не се съхранява над 25°C.

6.5 Данни за опаковката

Всеки трансдермален пластир е опакован в отделно саше.

Сашетата са направени от смесено фолио, съдържащо следните слоеве отвън навътре:

Покритие от крафт хартия, полиетиленово фолио с ниска плътност, алуминиево фолио, термопластичен кополимер етилен-метакрилова киселина.

Алтернативно

Сашета, защитени за деца, направени от смесено фолио, съдържащо следните слоеве отвън навътре: Полиетилен терефталат фолио (PET фолио), лепило, алуминиево фолио, йономерно фолио.



Опаковки от 5 трансдермални пластира.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

В трансдермалните пластири остава голямо количество фентанил дори след употребата. Използваните трансдермални пластири трябва да бъдат сгънати със залепващата повърхност навътре и така да бъдат изхвърлени, или когато е възможно да бъдат върнати в аптеката. Всички неизползвани лекарствени продукти трябва да бъдат изхвърлени или върнати в аптеката.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

STADA ARZNEIMITTEL AG, Stadastrasse 2-18 D- 61118 Bad Vilbel, Германия

Телефон: ++49-6101-6030

Факс: ++49 6101 603259

e-mail: info@stada.de

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Август 2009

