

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Matrifen 12 µg/hod - transdermální náplast
Matrifen 25 µg/hod - transdermální náplast
Matrifen 50 µg/hod - transdermální náplast
Matrifen 75 µg/hod - transdermální náplast
Matrifen 100 µg/hod - transdermální náplast

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Matrifen 12 µg/hod : jedna transdermální náplast obsahuje 1,38 mg fentanylu v náplasti o ploše 4,2 cm² a uvolňuje fentanyl 12 µg/hod

Matrifen 25 µg/hod : jedna transdermální náplast obsahuje 2,75 mg fentanylu v náplasti o ploše 8,4 cm² a uvolňuje fentanyl 25 µg/hod

Matrifen 50 µg/hod : jedna transdermální náplast obsahuje 5,50 mg fentanylu v náplasti o ploše 16,8 cm² a uvolňuje fentanyl 50 µg/hod

Matrifen 75 µg/hod : jedna transdermální náplast obsahuje 8,25 mg fentanylu v náplasti o ploše 25,2 cm² a uvolňuje fentanyl 75 µg/hod

Matrifen 100 µg/hod : jedna transdermální náplast obsahuje 11,0 mg fentanylu v náplasti o ploše 33,6 cm² a uvolňuje fentanyl 100 µg/hod

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

3. LÉKOVÁ FORMA

Transdermální náplast.

Obdélníková, průhledná náplast na odnímatelné ochranné fólii. Tato ochranná fólie je větší než náplast.

Náplasti jsou označeny barevným potiskem s obchodním názvem a sílou přípravku:

Matrifen 12 µg/hod : hnědý potisk
Matrifen 25 µg/hod : červený potisk
Matrifen 50 µg/hod : zelený potisk
Matrifen 75 µg/hod : světle modrý potisk
Matrifen 100 µg/hod : šedivý potisk

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Silné chronické bolesti, které mohou být účinně tlumeny pouze pomocí opioidních analgetik.

4.2 Dávkování a způsob podání

Fentanylová transdermální náplast uvolňuje léčivou látku v průběhu 72 hodin. Uvolněná dávka fentanylu je 12, 25, 50, 75 a 100 µg/hod a odpovídá aktivnímu povrchu náplasti o ploše 4,2, 8,4, 16,8, 25,2 a 33,6 cm².

Dávkování je individuální a mělo by být hodnoceno pravidelně po každé aplikaci.

Stanovení počáteční dávky

Dávka fentanylu se stanovuje s ohledem na předchozí užívání opioidů, včetně stupně tolerance, s ohledem na jinou současnou medikaci, aktuální celkový zdravotní stav pacienta a stupeň závažnosti onemocnění.

Počáteční dávka by neměla přesáhnout 25 µg/h, pokud není plně ověřen účinek opioidu na bolest.

Přechod z jiného způsobu léčby opioidy

Při přechodu z perorální nebo parenterální léčby opioidy by měla být počáteční dávka stanovena následovně:

1. Určete dosavadní potřebu analgetika za posledních 24 hodin.
2. Převed'te toto množství na ekvianalgetickou dávku morfinu p.o. za použití Tabulky 1.
3. Odpovídající dávka fentanylu by měla být stanovena pomocí Tabulky 2.

Tabulka 1: Ekvianalgetická účinnost léčivých přípravků

Všechny intramuskulární a perorální dávky uvedené v tabulce lze pokládat v analgetickém účinku za ekvivalentní 10 mg morfinu i.m.

Název přípravku	Ekvianalgetická dávka (mg)	
	i.m.*	per os
Morfin	10	30 (opakovaně)* 60 (jednoráz. nebo intermit.)**
Hydromorfon	1,5	7,5
Methadon	10	20
Oxykodon	10-15	20-30
Levorphanol	2	4
Oxymorfin	1	10(rektálně)
Diamorfin	5	60
Pethidin	75	-
Kodein	-	200
Buprenorfin	0,4	0,8 (subling.)
Ketobemidon	10	30

* Údaje vycházejí ze studie, ve které byla podávána jednorázová dávka i.m. každého uvedeného léčiva a porovnávána s morfinem za účelem stanovení ekvivalentní účinnosti. Perorální dávky jsou dávky doporučené pro přechod z parenterální na perorální léčbu.

** Poměr účinnosti i.m./p.o. pro morfin 3:1 je stanoven na základě klinických zkušeností s léčbou pacientů s chronickou bolestí.

Tabulka 2: Doporučená počáteční dávka přípravku MATRIFEN odvozená od denní dávky perorálního morfinu.

24hodinová dávka morfinu per os (mg/den)	Dávka MATRIFEN transdermální náplast (µg/h)
< 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

Převodní tabulka je sestavena na základě klinických studií. Tabulky založené na klinických studiích jsou velmi užitečné v klinické praxi a jejich používání je doporučeno.

Počáteční zhodnocení maximálního analgetického účinku přípravku MATRIFEN není možné dříve než po 24 hodinách po aplikaci náplasti. Toto je nutné vzhledem k postupnému nárůstu sérových koncentrací fentanylu během 24 hodin po první aplikaci náplasti.

Předchozí terapii opioidy je třeba postupně snižovat, dokud nedojde k plnému rozvinutí analgetického účinku první náplasti přípravku MATRIFEN.

Titrace dávky a udržovací léčba

Náplast by měla být vyměňována každých 72 hodin. Dávka se titruje individuálně až k dosažení analgetického účinku. U pacientů, u kterých došlo v rozmezí 48 až 72 hodin po aplikaci náplasti k poklesu analgetické účinnosti, je nutné vyměnit fentanylovou náplast po 48 hodinách. Dávka 12 µg/h je vhodná pro titraci dávky v nižším dávkovacím rozmezí. Jestliže není úroveň analgezie dostatečná po první aplikaci, lze dávku po 3 dnech zvýšit, dokud není dosaženo uspokojivého účinku pro každého pacienta. Titraci dávky se obvykle doporučuje provádět zvyšováním o 12 nebo 25 µg/h, s přihlédnutím k požadavku prohloubení analgezie dle intenzity bolesti. Při dávce převyšující 100 µg/h lze současně aplikovat více než jednu náplast. Pro zvládnutí náhlé bolesti je někdy nezbytné doplnit léčbu dávkou krátce působícího analgetika, a to i opakovaně. Pokud by měla dávka přípravku MATRIFEN u některých pacientů překročit 300 µg/h, jsou rovněž vhodné i doplňující nebo alternativní metody podání opioidů.

Abstinční příznaky byly pozorovány při přechodu z dlouhodobé léčby morfinem na léčbu transdermálním fentanylem, přestože analgetická účinnost byla adekvátní. V případě výskytu abstinčních příznaků se doporučuje léčit tyto pacienty krátkodobě účinným morfinem v nízkých dávkách.

Přerušení léčby přípravkem MATRIFEN

Při nutnosti přerušení podávání fentanylu náplastmi MATRIFEN, musí být jakákoliv náhrada jinými opioidy postupná, je třeba začít nízkou dávkou a pomalu ji zvyšovat. Důvodem je, že po odstranění náplasti MATRIFEN klesají hladiny fentanylu postupně a může trvat 17 i více hodin, než sérové koncentrace fentanylu klesnou na 50 % (viz bod 5.2). Platí pravidlo, že ukončení léčby opioidy má probíhat postupně z důvodu snížení výskytu abstinčních symptomů (nauzea, zvracení, průjem, anxieta a svalový třes).

Použití u starších osob

Starší nebo kachektičtí pacienti by měli být pečlivě sledováni a v případě nutnosti by dávka měla být snížena (viz bod 4.4).

Použití u pacientů se sníženou funkcí jater nebo ledvin

Pacienti se sníženou funkcí jater nebo ledvin by měli být pečlivě sledováni s ohledem na možnost předávkování a v případě potřeby je nutné dávku snížit (viz bod 4.4).

Použití u febrilních pacientů

Úprava dávky může být nezbytná u pacientů s horečkou (viz bod 4.4)

Způsob použití

Transdermální náplast

Fentanyl transdermální náplast má být přiložena na nepodrážděnou a neozářenou pokožku, na plochý povrch trupu nebo horních končetin. Místo aplikace je třeba před použitím ostříhat (nikoli oholit), upřednostňujeme neochlupené oblasti. Pokud místo aplikace vyžaduje před nalepením další očištění, je zapotřebí použít čistou vodu. Nevhodné jsou mýdlo, oleje, lotia, alkohol nebo jiné látky schopné vyvolat podráždění pokožky nebo jinak změnit její vlastnosti. Pokožka má být před nalepením náplasti zcela suchá.

Protože je transdermální náplast chráněna svrchu voděodolnou fólií, je možné se i krátce osprchovat.

Fentanyl transdermální náplast je nutné nalepit okamžitě po vyjmutí z uzavřeného obalu. Po odstranění ochranné vrstvy je třeba transdermální náplast pevně přitlačit dlaní na vybrané místo po dobu asi 30 sekund a ujistit se, že přilnutí je pevné, zvláště u okrajů. Může být nezbytné i další připevnění transdermální náplasti. Fentanyl transdermální náplast má zůstat na místě nepřetržitě 72 hodin, poté má být vyměněna.

Nová transdermální náplast by vždy měla být aplikována na jiné místo než předchozí. Původní místo lze pro nalepení další náplasti využít nejdříve za 7 dní.

Transdermální náplast nemá být dělena nebo stříhána. (viz bod 4.4)

Instrukce pro likvidaci, viz bod 6.6.

Použití u dětí

Způsob použití

Pro aplikaci náplasti je u malých dětí nevhodnější horní část zad, protože minimalizuje možnost stržení náplasti dítětem.

Dávkování

Matrifen je možné podávat pouze pediatrickým pacientům s prokázanou tolerancí na opioidy (od 2 do 16 let věku), kteří již užívají dávku morfinu nejméně 30 mg p.o. denně. Při přechodu pediatrického pacienta z perorální nebo parenterální léčby opioidy na Matrifen použijte údaje z tabulky Ekvianalgetická účinnost léčivých přípravků (Tabulka 1), doporučená počáteční dávka Matrifenu by měla být stanovena podle denní dávky perorálního morfinu (viz Tabulka 3).

Tabulka 3: Doporučená počáteční dávka přípravku MATRIFEN odvozená od denní dávky perorálního morfinu.¹

24hodinová dávka per os (mg/den)	dávka morfinu	Dávka MATRIFEN transdermální náplast (µg/h)
Pro pediatrické pacienty²		Pro pediatrické pacienty²
30-44		12
45-134		25

¹ Převodní schéma je sestaveno na základě klinických studií.

² Převod na Matrifen transdermální náplast v dávce vyšší než 25 µg/hodinu je shodný pro dospělé i dětské pacienty.

Pro děti, které užívají více než 90 mg morfinu p.o. denně je z klinických studií v současné době málo informací. V pediatrických studiích je dávka transdermálního fentanylu kalkulována konservativně: 30 až 45 mg morfinu p.o denně **nebo ekvivalentní dávka opioidu byly nahrazeny** fentanylovou náplastí o síle 12 µg / hod. Je třeba uvést, že toto převodní schéma pro děti je platné pouze pro převod z perorální dávky morfinu (nebo jeho ekvivalentu) na fentanylovou náplast. Tato převodní tabulka by neměla být použita na převod z fentanylu na jiný opioid, protože hrozí předávkování.

Po první aplikaci Matrifen transdermální náplasti nemusí být úroveň analgezie optimální prvních 24 hodin. Proto se doporučuje prvních 12 hodin po přechodu na Matrifen náplasti pokračovat pravidelně v předchozí dávce analgetika. V dalších 12 hodinách pak pokračovat v podávání analgetik dle klinického stavu pacienta.

Maximální hladiny fentanylu je dosaženo za 12-24 hodin po nalepení náplasti, monitorování výskytu možných nežádoucích účinků včetně hypoventilace je doporučováno nejméně 48 hodin po započetí léčby Matrifen transdermální náplastí, nebo během titrace dávky (viz část 4.4. Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití)

Titrace dávky a udržovací léčba

Jestliže analgetický účinek Matrifen transdermální náplasti není dostatečný, je třeba podat doplňující dávku morfinu nebo jiného krátce účinného opioidu. V závislosti na další potřebě analgetik a bolestivém stavu dítěte

může být rozhodnuto o použití dalších náplastí. Ve zvyšování dávky by se mělo pokračovat postupně pomocí Matrifen náplastí o síle 12 µg/h

4.3 Kontraindikace

Přecitlivělost na aktivní látku nebo na kteroukoli z pomocných látek.

Přípravek by se neměl používat k zvládnutí akutní nebo pooperační bolesti, protože v takových případech nelze během krátkodobého používání dávku titrovat a existuje riziko vzniku život ohrožující hypoventilace.

Závažná poškození CNS.

Současné užívání inhibitorů MAO nebo během 14 dnů po přerušení léčby inhibitory MAO.

4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

Přípravek by měl být používán pouze jako součást integrované léčby bolesti v případech, kdy je pacient adekvátně vyšetřen po stránce medicínské, sociální a psychologické.

Při výskytu vážného nežádoucího účinku by pacient měl být monitorován 24 hodin po odstranění transdermální náplasti z důvodu biologického poločasu fentanylu (viz bod 5.2).

Použité i nepoužité náplasti Fentanylu musí být uloženy mimo dosah a dohled dětí.

Transdermální náplast nemá být dělena nebo stříhána, protože není zajištěna kvalita, účinnost a bezpečnost při rozdělení náplasti.

Respirační deprese

Podobně jako u ostatních silně účinných opioidů může u některých pacientů podání fentanylu náplastmi vyvolat respirační depresi a pacient musí být sledován z důvodu tohoto rizika. Respirační deprese může přetrvávat i po odstranění náplasti. Incidence respirační deprese se zvyšuje úměrně se zvýšením dávky fentanylu. Látky ovlivňující CNS mohou respirační depresi prohloubit (viz bod 4.5). Fentanyl může být použit u pacientů s již existující respirační depresí jen v nižší dávce a se zvýšenou opatrností.

Pokud má pacient podstoupit procedury, při kterých je plně odstraněno cití bolesti (např. regionální analgezie), je možné očekávat vznik respirační deprese. Před podobným výkonem by měla být dávka fentanylu redukována nebo léčba změněna s použitím rychle a krátce účinných opioidů.

Chronická plicní onemocnění

U pacientů s chronickou obstrukční nebo jinou plicní chorobou může fentanyl vyvolat více závažných nežádoucích účinků vyplývajících ze snížení dechové pohotovosti a zvýšení rezistence dýchacích cest.

Léková závislost

Po opakovaném podání opioidů se může vyvinout tolerance, fyzická a psychická závislost, ale je vzácná při léčbě bolesti maligního původu.

Zvýšený nitrolební tlak

Opatrností je zapotřebí při použití náplastí MATRIFEN u pacientů, kteří mohou být zvláště citliví na intrakraniální účinky retence CO₂, např. pacienti se zvýšeným intrakraniálním tlakem, sníženým vědomím nebo v bezvědomí. Vyšší pozornost vyžaduje rovněž používání náplastí MATRIFEN u pacientů s mozkovými nádory.

Srdeční onemocnění

Fentanyl může vyvolat bradykardii. Matrifen může být používán jen se zvýšenou opatrností u pacientů s bradyarytmií. Opioidy mohou způsobit hypotonii, zejména u pacientů s hypovolémií. Proto je třeba opatrnosti u pacientů s hypotonií a/nebo pacientů s hypovolémií.

Snížená funkce jater

Fentanyl je v játrech metabolizován na neúčinné metabolity, jaterní onemocnění může prodloužit jeho vylučování. Pacienty s poruchami jaterních funkcí je zapotřebí pečlivě sledovat a v případě potřeby dávku snížit.

Snížená funkce ledvin

Ledvinami se v nezměněné formě vylučuje méně než 10 % fentanylu a na rozdíl od morfinu nejsou známy aktivní metabolity vylučované ledvinami. Údaje získané při intravenózní aplikaci fentanylu u pacientů s renálním selháním naznačují, že distribuční objem fentanylu může být pozměněn dialýzou. To může ovlivnit sérové koncentrace. Pokud jsou pacienti s renálním poškozením léčeni transdermálním fentanylem, je zapotřebí pečlivě sledovat projevy toxicity fentanylu a v případě potřeby snížit dávkování.

Pacienti s horečkou / aplikace vnějšího tepla

Pacienti s horečkou mají být sledováni ve vztahu k možným opioidním nežádoucím účinkům a dávka přípravku by měla být dle potřeby upravena (viz bod 4.2). Všechny pacienty je zapotřebí upozornit, aby místa s transdermální fentanylovou náplastí nevystavovali přímým účinkům vnějších zdrojů tepla, jako jsou ohřívací vložky, lahve s horkou vodou, elektricky vyhřívané deky, tepelné radiátory nebo horké vířivé koupele, protože je zde možnost, že teplota zvyšuje uvolňování fentanylu z náplasti.

Transdermální náplast musí být vždy odstraněna před použitím sauny. Saunovat se lze vždy jen při výměně náplasti (v intervalu 72 hod). Další transdermální náplast je třeba přikládat na chladnou, velmi suchou kůži.

Starší pacienti

Údaje ze studií s intravenózně podávaným fentanylem naznačují, že starší pacienti mohou vykazovat sníženou clearance, prodloužený biologický poločas a mohou být senzitivnější k fentanylem než mladší pacienti. Starší, kachektické nebo oslabené pacienty je zapotřebí pečlivě sledovat s ohledem na možné známky toxicity fentanylu a dávky v případě potřeby snížit.

Další upozornění

Mohou se vyskytovat myoklonie (křeče) nonepileptické etiologie. Zvláštní opatrnost je doporučována u pacientů s myasthenia gravis.

Děti

Matrifen transdermální náplast by neměl být podán pediatrickým pacientům bez předcházející léčby opioidy (viz část 4.2 Dávkování a způsob podání). Existuje možnost vzniku vážné nebo život ohrožující hypoventilace, bez ohledu na dávku transdermální cestou podaného Matrifenu (viz Tabulka 1 a 3 v části 4.2 Dávkování a způsob podání).

Fentanylové transdermální náplasti nebyly studovány u dětí mladších 2 let věku. Matrifen by měl být použit pouze u dětí s prokázanou tolerancí opioidů od 2 let věku nebo starších (viz část 4.2 Dávkování a způsob podání). Matrifen by neměl být použit u dětí mladších 2 let věku.

K zabránění náhodnému požití náplasti dítětem, pečlivě vyberte místo aplikace Matrifenu náplasti (viz část 4.2 Dávkování a způsob podání) a pozorně kontrolujte, zda náplast těsně přiléhá.

Použití transdermální náplasti

Zbytkové množství fentanylu v použitých transdermálních náplastech je vysoké. Z důvodů bezpečnosti a ochrany životního prostředí mají být všechny použité i nepoužité transdermální náplasti znehodnoceny v souladu s instrukcemi, viz bod 6.6.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Je třeba se vyvarovat současnému podávání barbiturátů, protože zvyšují riziko fentanylové respirační deprese. Současné podání jiných léků s tlumivým účinkem na centrální nervovou soustavu včetně opioidů, anxiolytik a trankvilizérů, hypnotik, celkových anestetik, fenothiazinů, myorelaxancií, antihistaminik se sedativními účinky a alkoholických nápojů může navodit aditivní tlumivé účinky; hypoventilaci, hypotenzi a hlubokou sedaci nebo kóma. Uvedené kombinace proto vyžadují zvláštní péči a sledování pacienta.

Při užití MAO inhibitorů je udáváno zvýšení účinků narkotických analgetik, zvláště u pacientů se srdečním selháním. Proto by fentanyl neměl být užit ne dříve než po 14 dnech po přerušení léčby MAO inhibitory.

Fentanyl, léčivo s vysokou clearance, je rychle a extenzivně metabolizován převážně prostřednictvím CYP3A4.

Itrakonazol (silný inhibitor CYP3A4) užívaný perorálně v dávce 200 mg/den po čtyři dny nevykazuje významný účinek na farmakokinetiku intravenózního fentanylu. Zvýšení plazmatické koncentrace bylo přesto pozorováno u jednotlivých subjektů. Perorální ritonavir (jeden z nejsilnějších inhibitorů CYP3A4) redukuje clearance intravenózního fentanylu o dvě třetiny a prodlužuje na dvojnásobek jeho biologický poločas. Současné podávání silných inhibitorů CYP3A4 (např. ritonavir, ketokonazol, itrakonazol, makrolidová antibiotika) s transdermálním fentanylem může způsobit vzestup plazmatických koncentrací fentanylu. To může vést k vzestupu nebo prodloužení terapeutických i nežádoucích účinků, a způsobit závažnou respirační depresi. V tomto případě musí být pacient podroben mimořádnému dohledu. Současné podání ritonaviru nebo jiných silných inhibitorů CYP3A4 a transdermálního fentanylu se nedoporučuje, pokud není pacient pečlivě monitorován.

Přestože pentazocin nebo buprenorfin mají analgetický efekt, jsou současně částečnými antagonisty fentanylu (analgetický účinek) a mohou způsobit vznik abstinenčních příznaků u pacientů závislých na opioidech.

4.6 Těhotenství a kojení

Údaje o bezpečnosti použití fentanylu transdermálních náplastí u těhotných žen nejsou k dispozici. Studie se zvířaty prokázaly určitou reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Možné riziko pro člověka není známo. Fentanyl by neměl být používán v těhotenství, pokud to není bezpodmínečně nutné.

Dlouhodobá léčba během těhotenství může způsobit abstinenční příznaky u novorozence.

Použití fentanylu během všech fází porodu (včetně císařského řezu) se nedoporučuje, protože fentanyl prochází placentou a může způsobit respirační depresi plodu nebo novorozence.

Fentanyl je vylučován do mateřského mléka a může způsobit sedaci a respirační depresi kojeného dítěte. Kojení má být proto zahájeno nejméně 72 hodin po posledním použití přípravku MATRIFEN.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Fentanyl transdermální náplast má velký vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Tento účinek lze očekávat především na počátku léčby, při jakékoli změně dávkování a také ve spojení s požitím alkoholu nebo trankvilizérů. U pacientů, kteří jsou stabilizováni na specifické dávce, není nutné zvláštní omezení. Pacienti by měli konzultovat se svým lékařem eventuelní možnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Pro popis výskytu nežádoucích účinků je použito následující klasifikace:

velmi časté $\geq 10\%$,

časté $\geq 1\%$ až $< 10\%$,

méně časté $\geq 0,1\%$ až $< 1\%$,

vzácné $\geq 0,01\%$ až $< 0,1\%$,

velmi vzácné $< 0,01\%$, včetně izolovaných hlášení.

Nejvýznamnějším nežádoucím účinkem fentanylu je respirační deprese.

Psychiatrické poruchy

Velmi časté: spavost

Časté: sedace, zmatenost, deprese, úzkost, nervózní chování, halucinace, snížená chuť k jídlu

Vzácné: euforie, amnesie, nespavost, agitovanost

Velmi vzácné: halucinace, astenie, poruchy sexuálních funkcí

Poruchy nervového systému

Velmi časté: otupělost, bolest hlavy

Vzácné: třes, parestézie, poruchy řeči

Velmi vzácné: ataxie, nonepileptické myoklonické stavy

Poruchy zraku

Vzácné: amblyopie

Srdeční poruchy

Vzácné: bradykardie, tachykardie, hypotonie, hypertonie

Velmi vzácné: arytmie, vasodilatace

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Vzácné: dyspnoe, hypoventilace

Velmi vzácné: respirační deprese, apnoe, hemoptýza, plicní obstrukce, faryngitís a laryngospasmus

Gastrointestinální poruchy

Velmi časté: nevolnost, zvracení, zácpa

Časté: xerostomie, dyspepsie

Méně časté: průjem

Vzácné: škytavka

Velmi vzácné: ileus, bolestivé nadýmání

Imunologické poruchy

Velmi vzácné: anafylaxe

Poruchy kůže a podkoží

Velmi časté: pocení, pruritus

Časté: reakce kůže v místě aplikace

Vzácné: vyrážka, erytém

Vyrážka a pruritus obvykle ustoupí během jednoho dne po odstranění náplasti.

Poruchy ledvin a močových cest

Vzácné: retence moči

Velmi vzácné: oligurie, bolest močového měchýře

Celkové poruchy

Vzácné: edém, pocit chladu

Jiné nežádoucí účinky

Tolerance, fyzická a psychická závislost se může rozvinout během dlouhodobé léčby fentanylem.

Abstinenční příznaky (např. nevolnost, zvracení, průjem, úzkost a třes) se mohou vyskytnout u pacientů po změně léčby z jiných opioidů na fentanylovou transdermální náplast.

Nežádoucí účinky u dětí a dospívajících, kteří používají fentanylové transdermální náplasti, jsou podobného charakteru jako jsou pozorovány u dospělých pacientů. Nebylo stanoveno zvláštní riziko pro dětskou populaci než očekávané riziko spojené s použitím opioidů pro zmírnění bolesti spojené se závažným onemocněním a neukazuje se žádné pediatrické specifické riziko spojené s použitím fentanylové transdermální náplasti u dětí tak mladých - ve 2 letech věku - používá-li se v souladu s doporučeními. Jako velmi časté nežádoucí účinky referované v pediatrických klinických studiích jsou uváděny horečka, zvracení a nevolnost.

4.9 Předávkování

Příznaky

Projevem předávkování fentanylu je zesílení jeho farmakologických účinků, z nichž nejvýznamnějším je letargie, respirační deprese s Cheyne-Stokesovým dýcháním a/nebo cyanózou. Dalšími symptomy může být hypotermie, snížený svalový tonus, bradykardie, hypotonie. Známkou toxicity je hluboká sedace, ataxie, mióza, křeče a respirační deprese jako hlavní příznak.

Léčba

Pro zvládnutí respirační deprese je okamžitým opatřením odstranění náplasti a fyzická nebo verbální stimulace pacienta. Tyto zásahy lze kombinovat s následným podáním specifického antagonisty opioidů naloxonu.

Iniciální dávka naloxonu (naloxon hydrochlorid) pro dospělého pacienta je v rozmezí 0,4 – 2 mg i.v. Je-li to nutné, je možné stejnou dávku opakovat každé 2 až 3 minuty nebo podávat v kontinuální infúzi v ředění 2 mg naloxonu v 500 ml fyziologického roztoku (0,9 % NaCl) nebo v roztoku 5% glukózy (0,004 mg/ml). Infúzi zahájíme po předchozím podání naloxonu v bolusu, rychlost infúze by měla být přizpůsobena individuální reakci pacienta. Není-li dostupné intravenózní podání, může být naloxon podáván i.m. nebo s.c. V případě i.m. nebo s.c. podání účinek naloxonu nastupuje pomaleji ve srovnání s podáním i.v. Intramuskulární podání bude mít oproti podání intravenóznímu prodloužený účinek. Respirační deprese při předávkování může přetrvávat déle než účinek antagonisty opioidů. Odstranění narkotického účinku může být provázeno akutní bolestí a uvolněním

katecholaminů. Léčba na jednotce intenzivní péče je důležitá, vyžaduje-li to klinický stav pacienta. Při těžké nebo přetrvávající hypotenzi je nutné posoudit případnou hypovolémií a stav upravit vhodným parenterálním přívodem tekutin.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Analgetika, opioidy

ATC kód: N02AB03

MATRIFEN je transdermální náplast, která zajišťuje kontinuální uvolňování fentanylu. Fentanyl je opioidní analgetikum působící převážně na opioidní μ -receptor. Jeho hlavními farmakologickými účinky jsou tlášení bolesti a sedace. Minimální účinné analgetické sérové koncentrace fentanylu u pacientů, kteří dosud opioidy nedostávali, se pohybují v rozmezí 0,3 až 1,5 ng/ml. V této skupině pacientů se frekvence výskytu nežádoucích účinků zvyšuje při překročení sérové koncentrace 2 ng/ml. Minimální účinná koncentrace i koncentrace způsobující nežádoucí účinky stoupají se zvyšující se tolerancí. Rychlost rozvoje tolerance se u jednotlivých pacientů velmi odlišuje.

Bezpečnost transdermálního fentanylu byla hodnocena ve třech otevřených studiích u 293 pediatrických pacientů s chronickou bolestí od 2 let věku do 18 let věku, kdy 66 dětí bylo ve věku 2-6 let. V těchto studiích byla dávka 30 mg až 45 mg perorálního morfinu denně nahrazena jednou fentanylovou transdermální náplastí o síle 12 μ g /h. Startovací dávka 25 μ g/h a vyšší byla použita u 181 pacientů, kteří dříve užívali denně dávky opioidu více než 45 mg /dávku morfinu per os.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Fentanylová transdermální náplast zajišťuje kontinuální uvolňování fentanylu po dobu 72 hodin.

Absorpce: Po prvním užití náplasti narůstají sérové koncentrace fentanylu postupně, ustáleného stavu je obvykle dosaženo mezi 12. a 24. hodinou a ten již zůstává relativně konstantní po zbytek 72 hodinové aplikační doby (72hodinové dávkovací schéma). Při druhé 72hodinové aplikaci je dosaženo ustáleného stavu sérové koncentrace, který je v průběhu následných aplikací náplasti téže velikosti dále udržován. Absorpce fentanylu se může lišit v závislosti na užití jiných míst aplikace. O něco nižší (přibližně o 25 %) absorpce fentanylu byla pozorována při studiích na zdravých dobrovolnících po přiložení náplasti na hrudník ve srovnání s horní končetinou a zády.

Distribuce: Vazba fentanylu na plazmatické proteiny je 84 %.

Biotransformace: Fentanyl vykazuje lineární kinetiku biotransformace a je primárně metabolizován v játrech pomocí CYP3A4. Jeho hlavní metabolit, norfentanyl, je biologicky inaktivní.

Eliminace: Po odstranění fentanylové náplasti postupně klesají sérové koncentrace fentanylu přibližně o 50 % v rozmezí 13 – 22 hodin u dospělých, nebo v rozmezí 22 – 25 hodin u dětí. Kontinuální vstřebávání fentanylu z kůže je příčinou pomalejší eliminace přípravku ze séra ve srovnání s použitím i.v. infúze. Přibližně 75 % fentanylu je vylučováno do moči, převážně ve formě metabolitů, nemetabolizovaný podíl činí méně než 10 %. Asi 9 % dávky lze prokázat ve stolici, převážně ve formě metabolitů.

Farmakokinetika u speciálních skupin pacientů

Poruchy jaterní nebo ledvinové funkce mohou způsobit zvýšenou koncentraci fentanylu v séru. Starší, kachektičtí nebo oslabení pacienti mohou vykazovat sníženou clearance fentanylu, a to prodlužuje konečnou eliminaci přípravku (viz bod 4.2 a 4.4).

Děti

V závislosti na tělesné hmotnosti se clearance (l/hr/kg) pediatrických pacientů se zdá být o 82% vyšší u dětí ve věku 2-5 let a o 25% vyšší u dětí ve věku 6-10 let ve srovnání s dětmi ve věku 11-16 let, u kterých je clearance přibližně stejná jako u dospělých. Tyto skutečnosti byly vzaty v úvahu při stanovení doporučených dávek pro dětské pacienty.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku

Preklinická data, založena na konvenčních studiích bezpečnosti, toxicity opakované dávky a genotoxicity, neukazují žádné zvláštní riziko pro člověka.

Studie na zvířatech prokázaly snížení fertility a zvýšení mortality fetů u krys. Teratogenní účinek ale nebyl prokázán.

Fentanyl nevykázal mutagenitu v testech na bakteriální kultuře a hlodavcích. Fentanyl, podobně jako ostatní opioidy, vykazuje in vitro mutagenní účinky v testu na savčí buněčné kultuře. Mutagenní potenciál v terapeutickém rozmezí se nezdá být pravděpodobným, tento účinek byl zjevný pouze při užití velmi vysokých koncentrací.

Dlouhodobé studie karcinogenity nebyly provedeny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dipropylenglykol

Hyprolosa

Dimetikon 350

Aminorezistentní dimetikon střední adhezivní

Aminorezistentní hyperadhezivní dimetikon

Ethylen-vinyl-acetátová membrána

Krycí fólie –pegoterátová silikonizovaná fólie 19 µm (PET)

Odnímatelná ochranná fólie- fluoropolymerovaná pegoterátová fólie

Inkoust

6.2 Inkompatibility

Nejsou známy.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Každá náplast je umístěna v zataveném sáčku z papíru, alumina a polyakrylonitrilu (PAN).

Velikosti balení:

1, 2, 3, 4, 5, 8, 10, 16, a 20 náplastí

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Zbytkové množství fentanylu v použitých transdermálních náplastech je vysoké.

Použité transdermální náplasti mají být slepeny adhezivními plochami k sobě tak, aby nebyla odhalena propustná membrána, a náplast má být znehodnocena v souladu s bezpečnostními předpisy, předpisy na ochranu životního prostředí, v souladu s místními požadavky nebo vrácena do lékárny.

Nepoužitelné léčivo vraťte do lékárny.

Nejsou dostupná žádná data o bezpečnosti a farmakokinetice v závislosti na použitých místech aplikace.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Nycomed Danmark ApS

Langebjerg 1

DK- 4000 Roskilde
Dánsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

12 µg/h: 65/408/06-C
25 µg/h: 65/409/06-C
50 µg/h: 65/410/06-C
75 µg/h: 65/411/06-C
100 µg/h: 65/412/06-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

11.10.2006

10. DATUM REVIZE TEXTU

25.2.2009