

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Naslednji SPC temelji na priporočenem besedilu s strani CHMP v skladu s členom 29(4) arbitražnega postopka (CHMP/338591/07 in CHMP/331678/07) za transdermalne obliže, ki vsebujejo fentanil. V besedilo so vključene le manjše spremembe.

1. IME ZDRAVILA

Fentanil HELM 25 mikrogramov/uro transdermalni obliži
Fentanil HELM 50 mikrogramov/uro transdermalni obliži
Fentanil HELM 75 mikrogramov/uro transdermalni obliži
Fentanil HELM 100 mikrogramov/uro transdermalni obliži

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Fentanil HELM 25 mikrogramov/uro: En transdermalni obliž (s 15 cm² aktivne površine) vsebuje 4,8 mg fentanila, kar ustreza hitrosti sproščanja 25 mikrogramov fentanila na uro.

Fentanil HELM 50 mikrogramov/uro: En transdermalni obliž (s 30 cm² aktivne površine) vsebuje 9,6 mg fentanila, kar ustreza hitrosti sproščanja 50 mikrogramov fentanila na uro.

Fentanil HELM 75 mikrogramov/uro: En transdermalni obliž (s 45 cm² aktivne površine) vsebuje 14,4 mg fentanila, kar ustreza hitrosti sproščanja 75 mikrogramov fentanila na uro.

Fentanil HELM 100 mikrogramov/uro: En transdermalni obliž (s 60 cm² aktivne površine) vsebuje 19,2 mg fentanila, kar ustreza hitrosti sproščanja 100 mikrogramov fentanila na uro.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

transdermalni obliž

Zdravilo Fentanil HELM 25/50/75/100 mikrogramov/uro je tanek, prozoren in brezbarven obliž z okroglimi robovi in naslednjim odtisom:

Fentanyl 25 µg/uro
Fentanyl 50 µg/uro
Fentanyl 75 µg/uro
Fentanyl 100 µg/uro

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Huda kronična bolečina, ki jo lahko ustrezno obvladamo le z opioidnimi analgetiki.

4.2. Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje je individualno in osnovano na podlagi bolnikovega prejšnjega zdravljenja z opioidi. Upoštevati moramo:

- možnost razvoja tolerance,
- trenutno splošno stanje bolnika oziroma njegov zdravstveni status in
- stopnjo izraženosti bolezni.

Odmerek fentanila prilagodite posameznemu bolniku in ga po vsaki uporabi redno ovrednotite.

Pri bolnikih, ki še niso prejeli opioidov

Za prvo zdravljenje uporabite obliže s hitrostjo sproščanja 12,5 mikrogramov/uro, ki so na voljo. Pri zelo starih ali šibkih bolnikih zaradi njihove znane občutljivosti na zdravljenje z opioidnimi analgetiki

zdravljenja z opioidnimi analgetiki ni priporočljivo začeti z obliži Fentanil HELM . V teh primerih je zdravljenje bolje začeti z nizkimi odmerki morfina s takojšnjim sproščanjem in predpisati zdravljenje z obliži Fentanil HELM po določitvi optimalnega odmerka.

Prehod z zdravljenja z drugimi opioidi

Ob prehodu s peroralnih ali parenteralnih opioidov na zdravljenje s fentanilom izračunajte začetni odmerek, kot je opisano v nadaljevanju:

1. Določite potrebno količino analgetikov v zadnjih 24 urah.
2. S pomočjo preglednice 1 pretvorite skupno vsoto v ustrezni peroralni odmerek morfina.
3. Odgovarjajoči odmerek fentanila določite na naslednji način:
 - a) s pomočjo preglednice 2 za bolnike s potrebo po zamenjavi opioidnega zdravila (pretvorbena razmerje peroralnega morfina v transdermalni fentanil je enako 150:1)
 - b) s pomočjo preglednice 3 za stabilne bolnike, ki dobro prenašajo zdravljenje z opioidi (pretvorbena razmerje peroralnega morfina v transdermalni fentanil je enak 100:1)

Preglednica 1: Pretvorba enakovredne analgetične učinkovitosti

Vsi v preglednici navedeni odmerki ustrezajo analgetičnemu učinku 10 mg parenteralnega odmerka morfina.

Zdravilna učinkovina	Odmerki z enakim analgetičnim učinkom (mg)	
	parenteralno (i.m.)	peroralno
morfin	10	30-40
hidromorfin	1,5	7,5
oksikodon	10-15	20-30
metadon	10	20
levorfanol	2	4
oksimorfin	1	10 (rektalno)
diamorfin	5	60
petidin	75	-
kodein	-	200
buprenorfin	0,4	0,8 (sublingvalno)
ketobemidon	10	20-30

Preglednica 2: Priporočeni začetni odmerek transdermalnega fentanila na osnovi dnevnega peroralnega odmerka morfina (za bolnike s potrebo po zamenjavi opioidnega zdravila)

Peroralni odmerek morfina (mg/24 uro)	Transdermalno sproščanje fentanila (mikrogrami/uro)
< 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

Preglednica 3: Priporočeni začetni odmerek transdermalnega fentanila na osnovi dnevnega peroralnega odmerka morfina (za bolnike, ki so na stabilnem zdravljenju z opioidi, ki ga dobro prenašajo)

Peroralni odmerek morfina (mg/24 ur)	Transdermalno sproščanje fentanila (mikrogrami/uro)
< 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

S kombinacijo več transdermalnih obližev lahko dosežemo hitrost sproščanja fentanila več kot 100 mikrogramov/uro.

Začetna ocena največjega analgetičnega učinka transdermalnih obližev Fentanil HELM ni mogoča dokler ni transdermalni obliž nameščen 24 ur, ker serumska koncentracija fentanila po namestitvi obliža v obdobju 24 ur postopoma narašča.

Prvih 12 ur po prehodu na uporabo transdermalnega obliža Fentanil HELM bolnik še prejema predhodni analgetik v predpisanem odmerku, v naslednjih 12 urah se ta analgetik daje po potrebi.

Titriranje odmerka in vzdrževalno zdravljenje

Obliž je treba zamenjati vsakih 72 ur. Odmerek titrirajte za vsakega posameznega bolnika, dokler ni dosežen analgetični učinek. Pri bolnikih, pri katerih pride do znatnega zmanjšanja analgetičnega učinka v 48 do 72 urah po namestitvi obliža, bo morda treba zamenjati transdermalni obliž fentanila po 48 urah.

Obliži s hitrostjo sproščanja 12,5 mikrogramov/uro, ki so na voljo, so primerni za prilagajanje odmerka v območju nizkih odmerkov. Če analgezija ob koncu začetnega obdobja uporabe ni zadostna, lahko odmerek povečujete po 3 dneh, dokler pri bolniku ne dosežete želenega učinka. Odmerek se običajno povečuje v presledkih po 12,5 mikrogramov/uro ali 25 mikrogramov/uro, vendar morate pri tem

upoštevati bolnikove potrebe po dodatnih zdravilih in jakost bolečine.

Pri nekaterih bolnikih bo v primeru prebijajoče bolečine morda potreben kratkodelujoč analgetik. Če odmerek zdravila Fentanil HELM preseže 300 mikrogramov/uro, pretehtajte možnost uporabe dodatne ali druge metode za doseganje analgezije ali o dajanju drugih opioidov.

Pri prehodih z dolgotrajnega zdravljenja z morfinom na zdravljenje s transdermalnimi obliži fentanila so kljub ustrezni analgetični učinkovitosti poročali o odtegnitvenih simptomih. V primeru odtegnitvenih simptomov je priporočljivo le-te zdraviti s kratkotrajno delujočim morfinom v nizkih odmerkih.

Prehod na drugo zdravljenje ali prenehanje zdravljenja

Kadar je treba zdravljenje z obliži prekiniti, se priporoča postopna zamenjava z drugimi opioidi z nizkimi začetnimi odmerki in počasnim povečevanjem le-teh. Koncentracija fentanila po odstranitvi obliža namreč upada postopno. Vsaj 17 ur po odstranitvi obliža je potrebnih, da se koncentracija fentanila v serumu zmanjša za 50 odstotkov. Splošno pravilo je, da moramo zdravljenje z opioidi ukinjati postopoma, da tako preprečimo pojav odtegnitvenih simptomov (kot so slabost, bruhanje, driska, tesnoba in mišični tremor). Podatkov iz preglednice 2 in 3 ne smemo uporabiti za prehod zdravljenja s transdermalnih obližev na zdravljenje z morfinom.

Način uporabe

Takoj po odstranitvi ovojnine in odstranitvi zaščitne plasti je treba transdermalni obliž namestiti na neporaščeno kožo na zgornjem delu telesa (prsni koš, hrbet, nadlahtet). Za odstranitev dlak je treba uporabiti škarje in ne britvice.

Pred uporabo obliža je treba kožo skrbno umiti s čisto vodo (brez čistilnih sredstev) in jo dobro osušiti. Obliž se z rahlim pritiskom dlani, trajajočim približno 30 sekund, namesti na zeleno mesto. Na predelu kože, kamor se namesti obliž, ne sme biti mikrolezij (npr. zaradi obsevanja ali britja) in koža ne sme biti razdražena.

Transdermalni obliž je na zunanji strani zaščiten z vodotesno folijo, zato ga bolnik lahko nosi tudi med prhanjem.

Včasih je potrebno transdermalni obliž dodatno pritrditi.

Če se odmerek postopoma povečuje, lahko pride do tega, da je dosežena največja možna aktivna površina obližev in povečanje ni več možno.

Trajanje uporabe

Obliž je treba zamenjati po 72 urah. Če je v posameznih primerih potrebna predhodna zamenjava, se jo lahko opravi šele po 48 urah in ne prej, ker sicer lahko pride do dviga srednje koncentracije fentanila. Za vsako naslednjo namestitve je treba ba izbrati drug predel kože. Na isti predel kože se lahko obliž znova namesti šele po 7-dnevnem premoru. Analgetični učinek lahko traja še nekaj časa po odstranitvi obliža.

Če po odstranitvi obliža na koži ostanejo ostanki transdermalnega obliža, lahko le-te odstranimo s pomočjo zadostne količine mila in vode. Alkohol in drugih topil za to ne smemo uporabiti, saj lahko zaradi prejšnjega delovanja obliža prehajajo v kožo.

Uporaba pri otrocih

Izkušnje pri otrocih, mlajših od 12 let, so omejene. Zdravila Fentanil HELM se pri tej skupini bolnikov ne sme uporabljati.

Na splošno se sme zdravilo Fentanil HELM uporabljati le pri **pediatričnih bolnikih (starih 2 to 16 let) s toleranco na opioide**, ki že prejemanje odmerke, enakovredne vsaj 30 mg peroralnega morfina na dan. Pri prehodu s peroralnega ali parenteralnega opioida na zdravilo Fentanil HELM pri pediatričnih bolnikih upoštevajte pretvorbo enakovredne analgetične učinkovitosti (Preglednica 1) in priporočeni odmerek zdravila Fentanil HELM na podlagi dnevnega peroralnega odmerka morfina (Preglednica 4).

Preglednica 4: Priporočeni odmerek zdravila Fentanil HELM na podlagi dnevnega peroralnega odmerka morfina

Morfin peroralno 24 ur (mg/dan)	Odmerek zdravila Fentanil HELM (µg/uro)
--	--

Za otroke	Za otroke
30-45	12
45-90	25

Za otroke, ki peroralno prejemajo več kot 90 mg morfina na dan, je trenutno na voljo le malo informacij iz kliničnih preskušanj. V pediatričnih študijah je bil ustrezen odmerek fentanila v transdermalnem obližu izračunan konzervativno: 30 mg do 45 mg peroralnega morfina na dan ali odmerek njemu ekvivalentnega opioida je bil zamenjan z enim obližem fentanila 12µg/uro. Opozoriti moramo, da se ta preračun za otroke nanaša le na prehod s peroralnega morfina (ali njegovega ekvivalenta) na transdermalne obliže fentanila. Preračuna se ne sme uporabiti v obratni smeri, t.j. za prehod s transdermalnih obližev fentanila na druge opioide, ker lahko pride do prevelikega odmerjanja.

Analgetični učinek prvega odmerka transdermalnih obližev fentanila v prvih 24 urah ni optimalen. Zato je treba prvih 12 ur po prehodu na transdermalne obliže bolniku dajati običajne odmerke analgetikov, ki jih je prejemal predhodno. V naslednjih 12 urah te analgetike dajemo glede na klinične potrebe.

Titriranje in vzdrževanje odmerka

Če je analgetični učinek zdravila Fentanil HELM nezadosten, je treba aplicirati dodaten morfin ali drug kratkodelujoči opioid. Glede na dodatne analgetične potrebe in jakost bolečine pri otroku se lahko odločimo za več obližev. Prilagoditev odmerka moramo narediti v korakih po 12 µg/uro.

Uporaba pri starejših bolnikih

Starejše bolnike je treba skrbno opazovati in odmerek po potrebi zmanjšati (glejte poglavje 4.4 in 5.2).

Jetrna in ledvična okvara

Bolnike z okvaro jeter ali ledvic je treba skrbno opazovati in odmerek po potrebi zmanjšati (glejte poglavje 4.4).

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov
- akutna ali pooperativna bolečina, ker pri kratkotrajni uporabi ni možno prilagoditi odmerka
- hudo okvarjeno delovanje osrednjega živčevja

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo uporabite le v sklopu celovitega zdravljenja bolečine pri bolnikih, pri katerih so opravljene ustrezne medicinske, socialne in psihološke ocene.

Zdravljenje z obliži Fentanil HELM lahko začne le izkušen zdravnik, ki je seznanjen s farmakokinetiko transdermalnih obližev fentanila in s tveganjem hude hipoventilacije. Zaradi razpolovnega časa fentanila morate bolnika po pojavu resnega neželenega učinka nadzorovati še 24 ur po odstranitvi transdermalnega obliža (glejte poglavje 5.2).

Zdravljenje kronične bolečine, ki ni povezana z rakavim obolenjem, bi bilo morda primerneje začeti z močnimi opioidi s takojšnjim sproščanjem (npr. morfin), transdermalne obliže fentanila pa predpisati po ovrednotenju učinkovitosti in določitvi optimalnega odmerka močnih opioidov.

Transdermalnih obližev se ne sme razrezati, ker podatkov o kakovosti, učinkovitosti in varnosti tako deljenih obližev ni na voljo.

V primeru potrebe po odmerkih, višjih od odmerka, ki je enakovreden 500 mg morfina, je potrebno zdravljenje z opioidi ponovno ovrednotiti.

Najpogostejši neželeni učinki po uporabi običajnih odmerkov so dremavost, zmedenost, slabost, bruhanje in zaprtje. Prvi izmed naštetih so prehodni, v kolikor pa ne izzvenijo, je potrebno raziskati druge morebitne vzroke za njihov pojav. Po drugi strani pa zaprtje v nadaljevanju zdravljenja ne preneha. Vse te neželene učinke je mogoče pričakovati in vnaprej optimizirati njihovo zdravljenje, zlasti zaprtje. Pogosto je potrebno korektivno zdravljenje (glejte poglavje 4.8).

Prebijajoča bolečina

Študije so pokazale, da je skoraj pri vseh bolnikih, kljub zdravljenju z obliži fentanila, zaustavitev prebijajoče bolečine, potrebno dodatno zdravljenje z močnimi, hitro delujočimi zdravili.

Depresija dihanja

Zdravilo Fentanil HELM lahko, tako kot drugi močni opioidi, povzroči depresijo dihanja. Bolnike je treba zaradi tega pozorno spremljati. Depresija dihanja lahko ostaja tudi po odstranitvi obliža. Incidenca tega učinka se povečuje z odmerkom. Sočasna uporaba fentanila in zdravil, ki delujejo na centralni živčni sistem, lahko depresijo dihanja poslabša (glejte poglavje 4.5).

Pri bolnikih z obstoječo depresijo dihanja je treba fentanil uporabljati previdno in v manjših odmerkih.

Kronična pljučna bolezen

Pri bolnikih s kronično obstruktivno pljučno boleznijo ali drugo boleznijo pljuč lahko zdravljenje s fentanilom povzroči resnejše neželene učinke. Pri teh bolnikih lahko opioidi zmanjšajo dražljaj za dihanje in povečajo upor v dihalnih poteh.

Odvisnost od zdravila

Kot posledica ponavljajoče se uporabe opioidov se lahko razvijeta toleranca ter fizična in psihološka odvisnost. To se pri zdravljenju bolečine pri bolnikih z rakom redko zgodi.

Povišan intrakranialni tlak

Zdravilo Fentanil HELM uporabljajte previdno pri bolnikih, ki bi lahko bili še posebej občutljivi na intrakranialne učinke zadrževanja ogljikovega dioksida, na primer pri tistih, s povišanim intrakranialnim tlakom, motnjami zavesti ali komo.

Fentanil morate uporabljati previdno pri bolnikih s potrjenim možganskim tumorjem.

Srčne bolezni

Opioidi lahko povzročijo hipotenzijo, zlasti pri hipovolemičnih bolnikih. Zato morate biti pri zdravljenju bolnikov s hipotenzijo in/ali pri hipovolemičnih bolnikih previdni. Zdravilo Fentanil HELM utegne povzročiti bradikardijo, zato ga je treba dajati previdno bolnikom, ki imajo bradikardijo.

Okvarjeno delovanje jeter

Fentanil se v jetih presnavlja v neaktivne presnovke. Pri bolnikih z boleznijo jeter je lahko izločanje fentanila počasnejše. Bolnike z okvaro jeter je treba skrbno opazovati in po potrebi zmanjšati odmerke zdravila.

Okvara ledvic

Manj kot 10 % fentanila se izloči skozi ledvice v nespremenjeni obliki. Za razliko od morfina pri fentanilu ni znanih aktivnih presnovkov, ki bi se izločali skozi ledvice. Podatki, pridobljeni pri bolnikih z odpovedjo ledvic, ki so fentanil prejeli intravensko, kažejo, da dializa lahko spremeni volumen porazdelitve fentanila. To lahko vpliva na koncentracije v serumu. Če bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic prejemajo transdermalne obliže fentanila, jih je treba pozorno spremljati glede znakov toksičnosti fentanila in po potrebi zmanjšati odmere.

Povišana telesna temperatura/zunanji viri toplote

Ob znatnem povišanju telesne temperature se lahko poveča hitrost absorpcije fentanila. Zato bodite pri

bolnikih, ki imajo povišano telesno temperaturo, še posebej pozorni na pojav neželenih učinkov opioidov. Bolnikom je treba svetovati, naj mesta aplikacije obliža ne izpostavljajo neposrednim zunanjim virom toplote, kot npr. savna.

Starejši bolniki

Podatki iz študij z intravensko uporabljenim fentanilom kažejo, da je pri starejših bolnikih očistek zmanjšan in razpolovni čas izločanja povečan ter, da so ti bolniki občutljivejši na zdravilno učinkovino kot mlajši bolniki. Študije transdermalnih obližev fentanila pri starejših bolnikih so pokazale, da farmakokinetika fentanila ni bila bistveno drugačna kot pri mlajših bolnikih, čeprav so bile koncentracije v serumu višje. Starejše ali kahektične bolnike je treba pozorno nadzirati in jim po potrebi zmanjšati odmerek.

Pediatrični bolniki

Zdravila Fentanil HELM ne smete uporabljati pri **pediatričnih bolnikih, ki še niso bili zdravljeni z opioidi** (glejte poglavje 4.2). Ne glede na odmerek uporabljenega transdermalnega sistema Fentanil HELM obstaja nevarnost resne ali življenjsko nevarne hipoventilacije (glejte preglednici 1 in 4 in poglavje 4.2 Odmerjanje in način uporabe).

Bolniki z miastenijo gravis

Lahko se pojavijo neepileptične (mio)klonične reakcije. Pri zdravljenju bolnikov z miastenijo gravis morate biti previdni.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasni uporabi derivatov barbituratne kisline se moramo izogibati, ker lahko poveča zaviralni učinek fentanila na dihanje.

Ne priporočamo sočasne uporabe buprenorfina, nalbufina ali pentazocina. Ker imajo visoko afiniteto za opioidne receptorje in relativno nizko intrinzično aktivnost, tako delno nasprotujejo analgetičnemu učinku fentanila in lahko sprožijo pojav odtegnitvenih simptomov pri bolnikih, odvisnih od opioidov (glejte poglavje 4.4).

Sočasna uporaba drugih zaviralcev osrednjega živčnega sistema ima lahko dodatne zaviralne učinke in lahko povzroči hipoventilacijo, hipotenzijo in močno sedacijo ali komo. Zgoraj omenjeni zaviralci osrednjega živčnega sistema vključujejo:

- opioide,
- antipsihotike,
- hipnotike,
- splošne anestetike,
- mišične relaksante,
- sedativne antihistaminike,
- alkoholne pijače.

Bolniki, ki sočasno uporabljajo katerokoli zgoraj omenjeno zdravilo in zdravilno učinkovino, morajo biti pod nadzorom.

Zaviralci monoaminoooksidaze (MAO) povečajo učinek narkotičnih analgetikov, še posebej pri bolnikih s popuščanjem srca. Zato fentanila ne uporabljajte 14 dni po ukinitvi zdravljenja z zaviralci monoaminoooksidaze.

Fentanil je zdravilna učinkovina z visokim očistkom, ki ga encim CYP3A4 večinoma hitro in obsežno presnavlja.

Peroralna uporaba itrakonazola (močnega zaviralca encima CYP3A4) v odmerku 200 mg/dan 4 dni ni značilno vplivala na farmakokinetiko intravensko uporabljenega fentanila, vendar pa so pri posameznikih opazili zvišane koncentracije zdravila v plazmi. Peroralna uporaba ritonavirja (eden najmočnejših zaviralcev encima CYP3A4) je zmanjšala očistek intravensko danega fentanila za dve tretjini in podvojila razpolovni čas. Sočasna uporaba močnih zaviralcev citokroma CYP3A4 (npr.

ritonavir, ketokonazol, itrakonazol, makrolidni antibiotiki) in transdermalnega fentanila lahko poveča koncentracijo fentanila v plazmi. To lahko poveča ali podaljša tako terapevtski učinek kot tudi neželene reakcije, kar lahko povzroči hudo depresijo dihanja. V teh primerih je potrebna večja skrb in natančno spremljanje bolnika. Sočasna uporaba ritonavirja ali drugih močnih zaviralcev encima CYP3A4 in transdermalnega fentanila zato ni priporočljiva, razen če bolnika pozorno spremljate.

4.6 Nosečnost in dojenje

Varnost uporabe fentanila v nosečnosti ni bila potrjena. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Zato se fentanila ne sme uporabljati med nosečnostjo razen, če je nujno potrebno.

Dolgotrajno zdravljenje med nosečnostjo lahko povzroči odtegnitvene simptome pri novorojencih.

Uporaba fentanila med popadki in porodom (vključno s carskim rezom) ni priporočljiva, ker fentanil prehaja v posteljico in lahko pri plodu/novorojencu povzroči depresijo dihanja.

Fentanil prehaja v materino mleko in lahko pri dojenčku povzroči sedacijo in depresijo dihanja. Zato je treba dojenje med zdravljenjem z obliži Fentanil HELM prekiniti in se ne sme začeti prej kot 72 ur po odstranitvi obliža (glejte poglavje 4.4).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Fentanil HELM ima pomemben vpliv na sposobnost za vožnjo in upravljanje strojev. Ta učinek lahko pričakujemo predvsem na začetku zdravljenja, ob spremembah odmerkov ter ob uživanju alkohola ali antipsihotikov. Bolnikom, ki so stabilizirani na določenem odmerku, ni nujno prepovedati vožnje ali upravljanja s stroji. Bolniki naj se o tem, ali sta zanje vožnja in upravljanje s stroji sprejemljiva, posvetujejo s svojim zdravnikom.

4.8 Neželeni učinki

Opis in pojav neželenih učinkov temelji na naslednjih podatkih o pogostosti:

zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Najresnejši neželeni učinek fentanila je depresija dihanja.

Srčne bolezni

Občasni: tahikardija, bradikardija

Redki: aritmija

Bolezni živčevja

Zelo pogosti: glavobol, omotica

Občasni: tremor, paraestezija, motnje govora

Zelo redki: ataksija, napadi (vključno s kloničnimi in grand mal napadi)

Očesne bolezni

Zelo redki: ambliopija

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Občasni: dispneja, hipoventilacija

Zelo redki: respiratorna depresija, apneja

Bolezni prebavil

Zelo pogosti: navzea, bruhanje, zaprtje

Pogosti: kserostomija, dispepsija

Občasni: diareja

Redki: kolcanje

Zelo redki: boleča flatulenca, ileus

Bolezni sečil

Občasni: retencija urina
Zelo redki: bolečine v sečnem mehurju, oligurija

Bolezni kože in podkožja

Zelo pogosti: potenje, pruritus
Občasni: izpuščaji, eritem
Izpuščaji, eritem in pruritus v enem dnevu po odstranitvi transdermalnega obliža običajno izginejo.

Žilne bolezni

Občasni: hipertenzija, hipotenzija
Redki: vazodilatacija

Splošne motnje in težave na mestu aplikacije

Redki: oteklina, občutek hladu
Pogosti: kožne reakcije na mestu aplikacije

Bolezni imunskega sistema

Zelo redki: anafilaksija

Psihiatrične motnje

Zelo pogosti: zaspanost
Pogosti: sedacija, živčnost, izguba apetita, depresija
Občasni: evforija, amnezija, nespečnost, halucinacije, razdražljivost
Zelo redki: blodne misli, stanja vznemirjenosti, astenija, anksioznost, zmedenost, seksualna funkcionalna motnja, odtegnitveni simptomi

Drugi neželeni učinki

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz podatkov, ki so na voljo): Pri dolgotrajni uporabi fentanila se lahko razvijejo toleranca, telesna in psihična odvisnost. Pri nekaterih bolnikih, ki s predhodno predpisanega opioidnega analgetika preidejo na obliže Fentanil HELM ali pri nenadni prekinitvi zdravljenja, se lahko pojavijo odtegnitveni simptomi (npr. slabost, bruhanje, diareja, tesnoba in drgetanje).

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Znaki prevelikega odmerjanja fentanila so posledica njegovega podaljšanega farmakološkega delovanja, kot so letargija, koma, depresija dihanja s Cheyne-Stokesovim dihanjem in/ali cianoza. Drugi možni znaki so hipotermija, zmanjšan mišični tonus, bradikardija, hipotenzija. Znaki zastrupitve so globoka sedacija, ataksija, mioza, konvulzije in depresija dihanja, ki je najpomembnejši simptom.

Zdravljenje

Pri depresiji dihanja je potrebno nemudoma ustrezno ukrepati, odstraniti transdermalni obliž ter bolnika fizično in verbalno stimulirati. Tem ukrepom lahko sledi uporaba specifičnega opioidnega antagonist, kot je nalokson.

Priporočamo intravensko dajanje naloksonijevega klorida v začetnem odmerku od 0,4 do 2 mg pri odraslih. Po potrebi se podoben odmerek daje vsake 2 do 3 minute ali se uvede neprekinjeno infuzijo z 2 mg naloksona v 500 ml natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) raztopine za injiciranje ali v raztopini glukoze 50 mg/ml (5 %). Hitrost infuzije prilagodite glede na predhodne injekcije v bolusu in odzivu posameznega bolnika. Če intravenska uporaba ni mogoča, lahko dajete naloksonjev klorid tudi intramuskularno ali subkutano. Pri obeh načinih uporabe je delovanje zdravila le nekoliko počasnejše kot pri intravenski uporabi. Učinek po intramuskularni uporabi nastopi počasneje in traja dlje kot po intravenskem dajanju. Depresija dihanja, ki je posledica prevelikega odmerka, lahko traja dlje od

učinka antagonistov opioidov. Zaradi zavrtja narkotičnega učinka se lahko pojavita intenzivnejša akutna bolečina in sproščanje kateholaminov. Če to zahteva klinično stanje bolnika, je potrebno zdravljenje v enoti za intenzivno nego. Če se pojavi hujša ali dolgotrajna hipotenzija, je treba upoštevati možnost hipovolemije in jo ustrezno zdraviti s parenteralnim nadomeščanjem tekočine.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: opioidi; derivati fenilpiperidina., oznaka ATC: N02AB03

Fentanil je opioidni analgetik, ki se veže pretežno na receptorje μ . Njegova glavna terapevtska učinka sta analgezija in sedacija. Pri bolnikih, ki se še niso zdravili z opioidi, fentanil doseže minimalni analgetični učinek pri serumski koncentraciji 0,3 – 1,5 ng/ml. Neželeni učinki so pogostejši, ko koncentracija v serumu preseže 2 ng/ml.

Najnižja učinkovita koncentracija fentanila in koncentracija pri kateri nastopijo možni neželeni učinki se lahko pri razvoju tolerance zvišata. Hitrost razvoja tolerance je pri posameznih bolnikih precej različna.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po pritrditvi obliža Fentanil HELM se fentanil 72 ur absorbira skozi kožo. Zaradi polimernega matriksa in difuzije fentanila skozi plasti kože je hitrost sproščanja razmeroma enakomerna.

Absorpcija:

Po prvi uporabi obližev Fentanil HELM koncentracije fentanila v serumu počasi naraščajo, in se običajno ustalijo po 12 do 24 urah ter ostanejo razmeroma stabilne še ves preostali čas 72-urnega obdobja uporabe. Koncentracija, ki jo fentanil doseže v serumu, je odvisna od velikosti transdermalnega obliža. Po 72-urni uporabi je v serumu doseženo stanje dinamičnega ravnovesja, ki se vzdržuje z nadaljnjo uporabo obližev enake velikosti.

Porazdelitev:

Vezava fentanila na plazemske beljakovine je 84 %.

Presnova:

Fentanil se presnavlja predvsem v jetrih z encimom CYP3A4. Glavni presnovek, norfentanil, je neaktiven.

Izločanje:

Po prenehanju zdravljenja z obliži Fentanil HELM se koncentracija fentanila v serumu postopoma manjša ter na približno 50 % pade v 13 do 22 urah pri odraslih in v 22 do 25 urah pri otrocih. Počasnejše upadanje serumske koncentracije kot po intravenski infuziji lahko razložimo z neprekinjeno absorpcijo fentanila skozi kožo.

Okoli 75 % fentanila se izloča z urinom, večinoma v obliki presnovkov, nespremenjenega zdravila je manj kot 10 %. V blatu se izloči približno 9 % odmerka, zlasti v obliki presnovkov.

Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

Pri starejših in oslabilih bolnikih je očistek fentanila lahko zmanjšan; zdravilo ima zato daljši razpolovni čas. Pri bolnikih z boleznijo ledvic ali jeter je lahko očistek fentanila spremenjen zaradi sprememb plazemskih proteinov in izločanja, kar ima za posledico povečano koncentracijo v serumu.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se

odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.
Študije na živalih so pokazale zmanjšano plodnost in povečano smrtnost plodov pri podganah.
Teratogenih učinkov vseeno niso ugotovili.
Dolgoročnih študij kancerogenosti niso opravili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Adhezivna plast: poli(2-etilheksilakrilat, vinilacetat) (50:50)
poli[2-etilheksil)akrilat-ko-metilakrilat-ko-akrilna kislina-ko(2,3-epoksi)propil)metakrilat] (61.5:33:5.5:0.02)
dodekan-1-ol

Zaščitna plast: silikonizirana poliesterska folija

Krovna plast: poliester/etilenvinilacetatna folija

tiskarsko črnilo

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Vsak transdermalni obliž je pakiran v toplotno zavarjeno vrečico iz poliestra, aluminija in polipropilena.

Velikosti pakiranj:

škatla s 3 transdermalnimi obliži

škatla s 5 transdermalnimi obliži

škatla z 10 transdermalnimi obliži

škatla z 20 transdermalnimi obliži

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom

Visoke količine fentanila ostajajo v transdermalnih obližih tudi po uporabi. Uporabljene transdermalne obliže je treba prepogniti z lepljivo površino navznoter in jih zavreči oziroma vrniti v lekarno v skladu z nacionalno zakonodajo. Neuporabljene obliže je treba zavreči ali vrniti v lekarno.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Helm Pharmaceuticals GmbH
Nordkanalstr. 28, 20097 Hamburg
Nemčija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

5363-I-2604/10, 25 µg/h, 3 obliži
5363-I-2605/10, 25 µg/h, 5 obližev
5363-I-2606/10, 25 µg/h, 10 obližev
5363-I-2607/10, 25 µg/h, 20 obližev

5363-I-2608/10, 50 µg/h, 3 obliži
5363-I-2609/10, 50 µg/h, 5 obližev
5363-I-2610/10, 50 µg/h, 10 obližev
5363-I-2611/10, 50 µg/h, 20 obližev

5363-I-2612/10, 75 µg/h, 3 obliži
5363-I-2613/10, 75 µg/h, 5 obližev
5363-I-2614/10, 75 µg/h, 10 obližev
5363-I-2615/10, 75 µg/h, 20 obližev

5363-I-2616/10, 100 µg/h, 3 obliži
5363-I-2617/10, 100 µg/h, 5 obližev
5363-I-2618/10, 100 µg/h, 10 obližev
5363-I-2619/10, 100 µg/h, 20 obližev

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

3.12.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

12.10.2009