

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Fentanil Lek 12,5 mikrogramov/uro transdermalni obliži  
Fentanil Lek 25 mikrogramov/uro transdermalni obliži  
Fentanil Lek 50 mikrogramov/uro transdermalni obliži  
Fentanil Lek 100 mikrogramov/uro transdermalni obliži

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

*12,5 mikrogramov/uro transdermalni obliži*

Vsak transdermalni obliž z aktivno površino 5,25 cm<sup>2</sup> vsebuje 2,89 mg fentanila, kar ustreza hitrosti sproščanja zdravilne učinkovine 12,5 mikrogramov/uro.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Vsak transdermalni obliž vsebuje 2,89 mg rafiniranega sojinega olja.

*25 mikrogramov/uro transdermalni obliži*

Vsak transdermalni obliž z aktivno površino 10,5 cm<sup>2</sup> vsebuje 5,78 mg fentanila, kar ustreza hitrosti sproščanja zdravilne učinkovine 25 mikrogramov/uro.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Vsak transdermalni obliž vsebuje 5,78 mg rafiniranega sojinega olja.

*50 mikrogramov/uro transdermalni obliži*

Vsak transdermalni obliž z aktivno površino 21 cm<sup>2</sup> vsebuje 11,56 mg fentanila, kar ustreza hitrosti sproščanja zdravilne učinkovine 50 mikrogramov/uro.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Vsak transdermalni obliž vsebuje 11,56 mg rafiniranega sojinega olja.

*100 mikrogramov/uro transdermalni obliži*

Vsak transdermalni obliž z aktivno površino 42 cm<sup>2</sup> vsebuje 23,12 mg fentanila, kar ustreza hitrosti sproščanja zdravilne učinkovine 100 mikrogramov/uro.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Vsak transdermalni obliž vsebuje 23,12 mg rafiniranega sojinega olja.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

transdermalni obliž

Prozoren, zaobljen, podolgovat transdermalni obliž, sestavljen iz zaščitne plasti, ki jo je treba pred uporabo odstraniti, in dveh funkcionalnih plasti: samolepljive ogrodne plasti, ki vsebuje fentanil in za vodo neprepustne zaščitne plasti.

### 4. KLINIČNI PODATKI

## 4.1 Terapevtske indikacije

### Odrasli

Zdravilo Fentanil Lek je indicirano za obvladovanje hude kronične bolečine, ki zahteva kontinuirano dolgotrajno zdravljenje z opioidi.

### Otroci

Dolgoročno zdravljenje hude kronične bolečine pri otrocih, starih 2 leti ali več, ki že prejemajo zdravljenje z opioidi.

## 4.2 Odmerjanje in način uporabe

### Odmerjanje

Odmerek fentanila v transdermalnih obližih je treba prilagoditi vsakemu bolniku posebej, glede na njegovo stanje, in po namestitvi obliža v rednih intervalih ocenjevati njegovo ustreznost. Uporabiti je treba najmanjši učinkoviti odmerek. Obliži so zasnovani tako, da v sistemski krvni obtok sproščajo približno 12,5, 25, 50, 75 in 100 mikrogramov fentanila/h, kar pomeni približno 0,3; 0,6; 1,2; 1,8 in 2,4 mg/dan.

### Izbira začetnega odmerka

Primeren začetni odmerek fentanila v transdermalnih obližih mora biti določen na podlagi trenutne uporabe opioidov pri bolniku. Priporočljivo je, da fentanil v transdermalnih obližih uporabljajo bolniki, ki so že razvili toleranco na opioide. Upoštevati je treba tudi trenutno splošno in zdravstveno stanje bolnika, vključno z velikostjo, starostjo, obsegom prizadetosti in stopnjo tolerance na opioide.

### Odrasli

#### Bolniki, pri katerih se je že razvila toleranca na opioide

Pri zamenjavi peroralnega ali parenteralnega zdravljenja z opioidi z zdravilom Fentanil Lek glejte spodnji odstavek Pretvorba v ekvivalenčni odmerek. Odmerek lahko nato povečamo ali zmanjšamo, če je potrebno, v odmerkih po 12,5 ali 25 mikrogramov/h, dokler ne dosežemo najmanjšega primerne odmerka fentanila v transdermalnih obližih, odvisno od bolnikovega odziva in dodatnih potreb po analgetiku.

#### Bolniki, ki še niso prejemali opioidov

Na splošno transdermalna uporaba pri bolnikih, ki še niso prejemali opioidov, ni priporočljiva. Razmisliti je treba o drugih načinih uporabe (peroralna, parenteralna). Da bi preprečili preveliko odmerjanje, je pri bolnikih, ki še niso prejemali opioidov, priporočljivo titrirati odmerek z majhnimi odmerki opioidov s takojšnjim sproščanjem (npr. morfin, hidromorfon, oksikodon, tramadol in kodein), dokler ne dosežemo ekvivalenčnega odmerka za fentanil v transdermalnih obližih s stopnjo sproščanja 12,5 mikrogramov/h ali 25 mikrogramov/h. Nato lahko bolniki preidejo na zdravilo Fentanil Lek.

Kadar ocenimo, da pri bolnikih, ki še niso prejemali opioidov, uvedba peroralnih opioidov ni možna in je za zdravljenje primerno le zdravilo s fentanilom v transdermalnih obližih, ga je treba uvesti z najmanjšim odmerkom (to je 12,5 mikrogramov/h). Bolnika je treba skrbno spremljati. Kljub uvedbi najmanjšega odmerka zdravila Fentanil Lek pri teh bolnikih še vedno obstaja možnost pojava resne ali življenjsko nevarne hipoventilacije (glejte poglavji 4.4 in 4.9).

#### Pretvorba v ekvivalenčni odmerek

Pri bolnikih, ki že prejemajo opioidne analgetike, mora začetni odmerek zdravila Fentanil Lek temeljiti na dnevnem odmerku opioida, ki ga je bolnik prejemal pred tem. Pri izračunu primerne odmerka zdravila Fentanil Lek upoštevajte naslednje korake:

1. Izračunajte količino analgetika (opioid, ki ga bolnik trenutno jemlje), ki je bila potrebna v zadnjih 24-ih urah (mg/dan).

2. Dobljeno vrednost pretvorite v odgovarjajočo 24-urno vrednost za peroralno uporabo morfina. Pri pretvorbi si pomagajte s preglednico 1 (ustrezen multiplikator glede na pot uporabe).
3. Za pretvorbo 24-urnega ekvianalgetičnega odmerka morfina v ustrezni odmerek zdravila Fentanil Lek uporabite preglednico 2 ali 3 kot sledi:
  - a. Preglednica 2 je namenjena odraslim bolnikom, pri katerih je potrebna menjava opioidov ali za klinično manj stabilne bolnike (razmerje za pretvorbo peroralnega morfina v transdermalni fentanil je približno 150:1).
  - b. Preglednica 3 je namenjena odraslim bolnikom, ki prejemajo stabilen odmerek opioida in ga dobro prenašajo (razmerje za pretvorbo peroralnega morfina v transdermalni fentanil je približno 100:1).

Preglednica 1: Pretvorbena preglednica – multiplikatorji pretvorbe dnevnega odmerka predhodnega opioida v 24-urni ekvianalgetični odmerek morfina (predhodni opioid (mg/dan) x multiplikator = ekvianalgetični 24-urni odmerek peroralnega morfina)

Predhodni opioid	Pot uporabe	Multiplikator
<b>morfin</b>	peroralna	1 <sup>a</sup>
	parenteralna	3
<b>buprenorfin</b>	sublingvalna	75
	parenteralna	100
<b>kodein</b>	peroralna	0.15
	parenteralna	0.23 <sup>b</sup>
<b>diamorfin</b>	peroralna	0.5
	parenteralna	6 <sup>b</sup>
<b>fentanil</b>	peroralna	-
	parenteralna	300
<b>hidromorfon</b>	peroralna	4
	parenteralna	20 <sup>b</sup>
<b>ketobemidon</b>	peroralna	1
	parenteralna	3
<b>levorfanol</b>	peroralna	7.5
	parenteralna	15 <sup>b</sup>
<b>metadon</b>	peroralna	1.5
	parenteralna	3 <sup>b</sup>
<b>oksikodon</b>	peroralna	1.5
	parenteralna	3
<b>oksimorfon</b>	rektalna	3
	parenteralna	30 <sup>b</sup>
	peroralna	-

<b>petidin</b>	parenteralna	0.4 <sup>b</sup>
<b>tapentadol</b>	peroralna	0.4
	parenteralna	-
<b>tramadol</b>	peroralna	0.25
	parenteralna	0.3

<sup>a</sup> Učinkovitost peroralnega/i.m.morfina temelji na osnovi kliničnih izkušenj pri bolnikih s kronično bolečino.

<sup>b</sup> Na osnovi študij z enkratnim odmerkom, pri katerih so primerjali i.m. odmerek vsakega od naštetih zdravil z morfinom, da bi ocenili relativno učinkovitost. Peroralni odmerki so tisti, ki so priporočeni, pri zamenjavi parenteralnega s peroralnim načinom zdravljenja.

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

Preglednica 2: Priporočeni začetni odmerek zdravila Fentanil Lek, glede na dnevni peroralni odmerek morfina (za bolnike, pri katerih je potrebna menjava opioidov ali za klinično manj stabilne bolnike: pretvorbena razmerje peroralnega morfina v transdermalni fentanil je približno 150:1) 1

<b>Peroralni 24-urni odmerek morfina (mg/dan)</b>	<b>Odmerek zdravila Fentanil Lek (mikrogrami/h)</b>
<90	12,5
90-134	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

<sup>1</sup> V kliničnih študijah so uporabili zgoraj navedene dnevne peroralne odmerke morfina kot osnovo za pretvorbo v odgovarjajoči odmerek fentanila v transdermalnih obližih.

Preglednica 3: Priporočeni začetni odmerek zdravila Fentanil Lek, glede na dnevni peroralni odmerek morfina (za bolnike, ki prejemajo stalen odmerek opioida in ga dobro prenašajo: pretvorbena razmerje peroralnega morfina v transdermalni fentanil je približno 100:1)

<b>Peroralni 24-urni odmerek morfina (mg/dan)</b>	<b>Odmerek zdravila Fentanil Lek (mikrogrami/h)</b>
≤ 44	12,5
45-89	25
90-149	50
150-209	75
210-269	100
270-329	125

330-389	150
390-449	175
450-509	200
510-569	225
570-629	250
630-689	275
690-749	300

---

Maksimalnega analgetičnega učinka zdravila Fentanil Lek ne moremo ovrednotiti, dokler bolnik ne nosi obliža 24 ur. Razlog je v postopnem večanju koncentracije fentanila v prvih 24-ih urah po prvi aplikaciji obliža.

Predhodno analgetično terapijo zato ukinjamo postopno, v času od prve uporabe obliža do doseženega analgetičnega učinka z zdravilom Fentanil Lek .

#### Titracija odmerka in vzdrževalno zdravljenje

Transdermalni obliž Fentanil Lek je treba zamenjati vsakih 72 ur.

Odmerek je treba prilagajati individualno in upoštevati povprečni dnevni odmerek dodatnega analgetičnega zdravljenja, dokler ne dosežemo ravnovesja med analgetično učinkovitostjo in prenašanjem zdravila. Navadno je treba odmerek prilagajati v korakih po 12,5 mikrogramov/h ali 25 mikrogramov/h, vseeno pa moramo upoštevati dodatne potrebe po analgetikih (peroralni morfin 45/90 mg/dan  $\approx$  zdravilo Fentanil Lek 12,5/25 mikrogramov/h) in jakost bolečine pri bolniku. Po povečanju odmerka lahko traja do 6 dni, da bolnik na novem odmerku doseže ravnovesje. Zato mora bolnik pred morebitnim naslednjim povečanjem odmerka obliž uporabljati dve 72-urni obdobji.

Pri odmerkih večjih od 100 mikrogramov/h lahko uporabljamo več obližev zdravila Fentanil Lek hkrati. Lahko se zgodi, da bodo bolniki za lajšanje prebijajoče bolečine potrebovali dodatni kratkodelujoči analgetik. Če odmerek fentanila v transdermalnih obližih preseže 300 mikrogramov/h, bodo nekateri bolniki morda potrebovali dodatne ali druge metode analgezije.

Če analgezija med prvo namestitvijo ni zadostna, lahko transdermalni obliž fentanila zamenjate po 48 urah z obližem enake jakosti ali pa odmerek povečate po 72 urah.

Če je treba obliž zamenjati (npr. če se odlepi) v manj kot 72 urah, je treba obliž enake jakosti namestiti na drugo mesto na koži. To lahko privede do zvečanja serumskih koncentracij (glejte poglavje 5.2), zato je treba bolnika skrbno spremljati.

#### Prenehanje zdravljenja s transdermalnimi obliži fentanila

Če je potrebno zdravljenje s fentanilom v transdermalnih obližih prekiniti, mora biti nadomeščanje z drugimi opioidi postopno; začnemo z majhnimi odmerki, ki jih postopno povečujemo. Serumske koncentracije fentanila po odstranitvi transdermalnih obližev fentanila padajo postopno. Za zmanjšanje serumske koncentracije fentanila za 50% je potrebno 20 ur ali več. Na splošno velja, da mora biti za preprečitev pojava odtegnitvenih simptomov ukinitvev opioidne analgezije postopna (glejte poglavje 4.8).

Opioidni odtegnitveni simptomi so pri nekaterih bolnikih možni po zamenjavi zdravila ali prilagoditvi odmerka.

Preglednice 1, 2 in 3 se sme uporabljati le za prehod z drugih opioidov na zdravilo Fentanil Lek, ne pa z zdravila Fentanil Lek na druga zdravila, da ne bi precenili odmerka novega analgetika in tako povzročili prevelikega odmerjanja.

#### Posebne skupine bolnikov

##### Starejši bolniki

Starejše bolnike je treba skrbno spremljati in odmerek glede na status prilagoditi vsakemu bolniku posebej (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

O zdravljenju starejših bolnikov, ki opioidov še niso uporabljali, se sme razmisliti le, kadar prednosti zdravljenja odtehtajo tveganja. V takih primerih se za uvedbo zdravljenja uporabljajo le transdermalni obliži fentanila jakosti 12,5 mikrogramov/h.

#### *Okvara ledvic in jeter*

Bolnike z okvaro ledvic ali jeter je treba skrbno spremljati, odmerek pa glede na status prilagoditi vsakemu bolniku posebej (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

O zdravljenju bolnikov z okvaro ledvic ali jeter, ki opioidov še niso uporabljali, se sme razmisliti le, kadar prednosti zdravljenja odtehtajo tveganja. V takih primerih se za uvedbo zdravljenja uporablja le jakost transdermalnih obližev fentanila 12,5 mikrogramov/h.

#### Pediatrična populacija

##### *Otroci, stari 16 let in starejši*

Upoštevajte odmerjanje za odrasle.

##### *Otroci, stari od 2 do 16 let*

Transdermalne obliže fentanila se sme uporabiti samo pri pediatričnih bolnikih (starih od 2 do 16 let), ki dobro prenašajo opioide in že prejemajo odmerek opioida, ki ustreza vsaj 30 mg peroralnega morfina/dan. Pri zamenjavi peroralnega ali parenteralnega zdravljenja z opiodi z fentanilom v transdermalnih obližih glejte Ekvivalenčno pretvorbno preglednico (preglednica 1) in Priporočeni odmerek fentanila v transdermalnih obližih glede na dnevni peroralni odmerek morfina (preglednica 4).

Preglednica 4: Priporočeni odmerek fentanila v transdermalnih obližih pri pediatričnih bolnikih<sup>1</sup>, glede na dnevni peroralni odmerek morfina<sup>2</sup>

<b>Peroralni 24-urni odmerek morfina (mg/dan)</b>	<b>Odmerek zdravila Fentanil Lek (mikrogrami/h)</b>
30-44	12,5
45-134	25

<sup>1</sup> Pretvorba v odgovarjajoči odmerek transdermalnih obližev fentanila pri odmerkih, večjih od 25 mikrogramov/h, je za pediatrične in odrasle bolnike enaka (glejte preglednico 2).

<sup>2</sup> V kliničnih študijah so uporabili zgoraj navedene dnevne peroralne odmerke morfina kot osnovo za pretvorbo v odgovarjajoči odmerek transdermalnih obližev fentanila.

V dveh pediatričnih študijah je bil ustrezen odmerek transdermalnih obližev s fentanilom preračunan previdno: 30 do 44 mg peroralnega morfina na dan ali ekvivalentni odmerek opioida so zamenjali z enim transdermalnim obližem 12,5 mikrogramov/h fentanila. Upoštevati je treba, da ta shema preračunavanja za otroke velja le v primeru prehoda s peroralnega morfina (ali njegovega ekvivalenta) na transdermalne obliže fentanila. Shema za preračunavanje se ne sme uporabiti za prehod s transdermalnih obližev Fentanil Lek na druge opioide, ker lahko pride do prevelikega odmerjanja.

Analgetični učinek prvega odmerka transdermalnega obliža fentanila v prvih 24 urah ne bo optimalen, zato mora bolnik prvih 12 ur po prehodu na transdermalni obliž fentanila še vedno dobivati predhodne analgetike v enakem odmerku kot prej. V naslednjih 12 urah je treba te analgetike dajati glede na klinične potrebe.

Spremljanje bolnikov glede neželenih učinkov, ki lahko vključujejo hipoventilacijo, je priporočljivo vsaj 48 ur po začetku zdravljenja s transdermalnimi obliži fentanila ali po zvečanju odmerka (glejte tudi poglavje 4.4).

Zdravilo Fentanil Lek se ne sme uporabljati pri otrocih, mlajših od 2 let, ker varnost in učinkovitost še nista bili dokazani.

### *Titracija odmerka in vzdrževalno zdravljenje pri otrocih*

Transdermalni obliž Fentanil Lek je treba zamenjati vsakih 72 ur. Odmerek je treba prilagajati individualno, dokler ne dosežemo ravnovesja med analgetično učinkovitostjo in prenašanjem zdravila. Odmerka se ne sme povečevati v intervalih, krajših od 72 ur. Če analgetični učinek fentanila v transdermalnih obližih ni zadosten, je treba bolniku dodatno dati morfin ali drug kratkodelujoči opioid. Odvisno od dodatnih potreb po analgeziji in izraženosti bolečine pri otroku se je mogoče odločiti za povečanje odmerka. Odmerek je treba prilagajati v korakih po 12,5 mikrogramov/h.

### Način uporabe

Zdravilo Fentanil Lek je za transdermalno uporabo.

Transdermalni obliž fentanila je treba prilepiti na nerazdraženo in neobsevano kožo, na ravno površino zgornjega dela trupa ali nadlakti.

Pri majhnih otrocih se priporoča aplikacija na zgornji del hrbta, da kar se da zmanjšamo možnost, da si otrok sam odstrani obliž.

Pred aplikacijo obliža je treba dlake na mestu aplikacije (po možnosti je treba izbrati del kože, kjer ni dlak) porezati (ne obriti). Če je treba kožo pred uporabo transdermalnih obližev fentanila očistiti, to naredimo s čisto vodo. Mila, olj, losjonov ali drugih sredstev, ki bi lahko razdražila kožo in spremenila njene lastnosti, se ne sme uporabiti. Pred uporabo obliža mora biti koža popolnoma suha. Obliž je treba pred uporabo pregledati. Razdeljenega, prerezanega ali kakorkoli poškodovanega obliža ne smemo uporabiti.

Zdravilo Fentanil Lek je treba nalepiti na kožo takoj, ko ga vzamemo iz zavarjene vrečice. Za odpiranje vrečice poiščemo zarezo na robu vrečice. Vrečico prepognemo po zarezi in nato previdno pretrgamo. Vrečico odpremo kot knjigo po obeh straneh zavarjenega roba. Zaščitna plast na obližu je prerezana. Obliž po sredini upognemo in odstranimo vsako polovico zaščitne plasti posebej. Izogibamo se dotikanju lepljive plasti. Obliž prilepimo na kožo tako, da ga z dlanjo pritiskamo na kožo približno 30 sekund. Preverimo, da so tudi robovi obliža dobro prilepljeni. Po namestitvi obliža si roke operemo z vodo.

Zdravilo Fentanil Lek se lahko neprekinjeno nosi 72 ur. Po odstranitvi starega transdermalnega obliža novega prilepimo na drugo mesto. Šele po nekaj dneh lahko zopet damo obliž na isto mesto.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino, hidrogenerano kolofonijo, sojo, arašide ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Akutna ali pooperativna bolečina, ker med kratkotrajno uporabo prilagajanje odmerka ni mogoče, kar lahko vodi do resne ali življenjsko nevarne hipoventilacije.

Huda depresija dihanja.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Bolnike, pri katerih so se pojavili resni neželeni učinki, moramo opazovati najmanj 24 ur po odstranitvi transdermalnih obližev fentanila ali več, odvisno od kliničnih simptomov, ker serumske koncentracije fentanila upadajo postopoma in se v 20 do 27 urah zmanjšajo za približno 50%.

Bolnike in njihove skrbnike je treba opozoriti, da zdravilo Fentanil Lek vsebuje zdravilno učinkovino v količini, ki je lahko smrtna, predvsem to velja za otroke. Zato je treba vse obliže (neuporabljene in uporabljene) shranjevati nedosegljivo otrokom.

### Bolniki, ki še niso jemali opioidov ali jih ne prenašajo

Uporaba transdermalnih obližev fentanila pri bolnikih, ki še niso jemali opioidov, je povezana z zelo redkimi primeri resne depresije dihanja in/ali smrti, kadar se je uporabljal kot začetno opioidno zdravljenje, še posebej pri bolnikih z bolečino, ki ni rakavega izvora. Verjetnost za pojav resne ali življenjsko nevarne hipoventilacije obstaja celo pri uvajanju zdravila Fentanil Lek v najmanjšem odmerku bolnikom, ki še niso jemali opioidov, še posebej starejšim bolnikom in bolnikom z okvaro jeter ali ledvic. Nagnjenost k razvoju tolerance je med posamezniki zelo različna. Transdermalne obliže fentanila je priporočljivo uporabljati pri bolnikih, ki so že razvili toleranco na opioide (glejte poglavje 4.2).

#### Depresija dihanja

Pri nekaterih bolnikih se med uporabo transdermalnih obližev fentanila lahko pojavi resna depresija dihanja, zato je treba bolnike skrbno spremljati. Depresija dihanja lahko traja še po odstranitvi transdermalnega obliža fentanila. Pojavnost depresije dihanja se povečuje s povečevanjem odmerka transdermalnih obližev fentanila (glejte poglavje 4.9).

#### Tveganja pri sočasni uporabi z zaviralci centralnega živčnega sistema (CŽS), vključno z benzodiazepini, alkoholom in narkotiki z zaviralnim delovanjem na CŽS

Sočasna uporaba transdermalnih obližev s fentanilom in zaviralcev CŽS, kot so benzodiazepini ali podobna zdravila, vključno z alkoholom in narkotiki z zaviralnim delovanjem na CŽS, lahko poveča neželene učinke transdermalnih obližev s fentanilom, kar lahko vodi v sedacijo, depresijo dihanja, komo in smrt. Zaradi navedenih razlogov se je sočasni uporabi potrebno izogibati.

Če je sočasna uporaba transdermalnih obližev s fentanilom in zaviralcev CŽS klinično potrebna, je treba predpisati najmanjši še učinkovit odmerek obeh zdravil za čim krajši čas. Bolnika pa je potrebno skrbno spremljati glede znakov in simptomov depresije dihanja in sedacije. Zaradi navedenih razlogov se močno priporoča seznanitev bolnikov in njihovih negovalcev s temi simptomi (glejte poglavje 4.5).

#### Kronična bolezen pljuč

Neželeni učinki transdermalnih obližev fentanila pri bolnikih s kronično obstruktivno pljučno boleznijo ali drugimi boleznimi pljuč so lahko resnejši. Pri teh bolnikih lahko opioidi zmanjšajo dražljaj za dihanje in povečajo upor v dihalnih poteh.

#### Odvisnost od zdravila in možnost zlorabe

Po večkratni uporabi opioidov se lahko pojavi toleranca ter telesna in duševna odvisnost.

Fentanil je možno zlorabiti na podoben način kot ostale opioidne agoniste. Zloraba ali namerna napačna uporaba zdravila Fentanil Lek lahko vodi v prekomerno odmerjanje in/ali smrt. Pri bolnikih z anamnezo odvisnosti od prepovedanih drog/alkohola je tveganje za razvoj odvisnosti in zlorabe pri zdravljenju z opioidi večje. Bolnike z večjim tveganjem za zlorabo opioidov se lahko še vedno ustrezno zdravi z oblikami opioidov s prirejenim sproščanjem, vendar je treba takšne bolnike skrbno spremljati glede znakov zlorabe, napačne uporabe ali odvisnosti.

#### Bolezni osrednjega živčevja, vključno z zvišanim intrakranialnim tlakom

Transdermalne obliže fentanila je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki so lahko posebej dovzetni za intrakranialne učinke zadrževanja CO<sub>2</sub>, npr. pri bolnikih z zvišanim intrakranialnim tlakom, motnjami zavesti ali komo. Transdermalne obliže fentanila je treba previdno uporabljati tudi pri bolnikih z možganskimi tumorji.

#### Srčne bolezni

Fentanil lahko povzroči bradikardijo, zato ga je treba pri bolnikih z bradiaritmijami uporabljati previdno.

#### Hipotenzija

Opioidi lahko povzročijo hipotenzijo, še posebno pri bolnikih z akutno hipovolemijo. Pomembno je, da se pred začetkom zdravljenja s fentanilom v obliki transdermalnih obližev simptomatska hipotenzija in/ali hipovolemija popravi.

### Okvara jeter

Fentanil se v jetrih presnovi v neaktivne presnovke, zato lahko okvara jeter upočasni njegovo odstranjevanje. Če bolniki z okvaro jeter uporabljajo transdermalne obliže fentanila, jih je treba skrbno opazovati glede znakov toksičnih učinkov fentanila in jim odmerek zdravila Fentanil Lek po potrebi zmanjšati (glejte poglavje 5.2).

### Okvara ledvic

Čeprav naj okvara ledvic ne bi vplivala na izločanje fentanila v klinično pomembnem obsegu, je priporočljiva previdnost, ker farmakokinetike fentanila v tej populaciji bolnikov niso ocenjevali (glejte poglavje 5.2). Če bolniki z okvaro ledvic uporabljajo transdermalne obliže fentanila, jih je treba skrbno opazovati glede znakov toksičnih učinkov fentanila in po potrebi zmanjšati odmerek. Dodatne omejitve je treba upoštevati pri bolnikih z okvaro ledvic, ki še niso prejeli opioidov (glejte poglavje 4.2).

### Zvišana telesna temperatura/zunanja toplota

Koncentracija fentanila se lahko poveča, če se zviša temperatura kože (glejte poglavje 5.2). Bolnike z zvišano telesno temperaturo je treba skrbno spremljati glede pojava neželenih učinkov opioidov in po potrebi prilagoditi odmerek transdermalnih obližev fentanila. Obstaja možnost povečanega sproščanja fentanila iz sistema zaradi zvišane temperature, kar lahko vodi v preveliko odmerjanje in smrt.

Bolnikom je treba naročiti, naj mesta aplikacije transdermalnih obližev fentanila ne izpostavljajo direktnim zunanjim virom toplote (grelne blazine, električne odeje, ogrevane vodne postelje, toplotne luči ali luči za umetno porjavitev, sončenje, termoforji, dolgotrajne vroče kopeli, savna, vroče masažne kopeli).

### Serotoninski sindrom

Pri predpisovanju transdermalnih obližev fentanila sočasno z zdravili, ki vplivajo na serotonergični neurotransmiterski sistem, je potrebna previdnost.

### Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

Pri sočasni uporabi serotonergičnih zdravil, kot so selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI-Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors), zaviralci ponovnega privzema serotonina-noradrenalina (SNRI-Serotonin Norepinephrine Re-uptake Inhibitors) in zdravil, ki vplivajo na presnovo serotonina (vključno z zaviralci monoaminoooksidaze (MAO)), se lahko pojavi potencialno življenjsko nevaren serotoninski sindrom. To se lahko pojavi tudi pri jemanju priporočenega odmerka.

Simptomi serotoninskega sindroma lahko vključujejo spremembe duševnega stanja (npr. agitacijo, halucinacije, komo), avtonomno nestabilnost (npr. tahikardijo, spremenljiv krvni tlak, hipertermijo), živčnomošične motnje (npr. hiperrefleksijo, motnje koordinacije, rigidnost) in/ali prebavne simptome (npr. navzeo, bruhanje, drisko).

Če obstaja sum za serotoninski sindrom, je potrebno zdravljenje z zdravilom Fentanil Lek prekiniti.

### Zaviralci CYP3A4

Sočasna uporaba transdermalnih obližev fentanila in zaviralcev citokroma P450 3A4 (CYP3A4) lahko povzroči večje plazemske koncentracije fentanila, kar lahko poveča ali podaljša terapevtski učinek fentanila in neželene učinke ter povzroči resno depresijo dihanja. Sočasna uporaba zdravila Fentanil Lek in zaviralcev CYP3A4 ni priporočljiva, razen kadar koristi odtehtajo zvečano tveganje za pojav neželenih učinkov. Na splošno smejo bolniki namestiti prvi transdermalni obliž Fentanil Lek šele 2 dni po prekinitvi zdravljenja z zaviralci CYP3A4. Vendar pa zaviranje traja različno dolgo in je pri nekaterih zaviralcih CYP3A4 z dolgim razpolovnim časom izločanja, kot je amjodaron, ali od časa odvisnih zaviralcih, kot so eritromicin, idelalazib, nikardipin in ritonavir, lahko to obdobje daljše. Zato je treba pred prvo namestitvijo transdermalnega obliža Fentanil Lek prebrati informacije o zdravilu zaviralca CYP3A4 glede razpolovnega časa ter čas trajanja zaviranja. Bolnik, ki se zdravi s

transdermalnimi obliži fentanila, mora po odstranitvi zadnjega obliža počakati vsaj 1 teden, preden lahko začne zdravljenje z zaviralcem CYP3A4. Če se sočasni uporabi transdermalnih obližev fentanila z zaviralcem CYP3A4 ne moremo izogniti, je treba biti posebej pozoren na znake ali simptome povečanega ali podaljšanega terapevtskega učinka in pojava neželenih učinkov fentanila (predvsem na depresijo dihanja), odmerek transdermalnih obližev fentanila pa po potrebi zmanjšati ali pa zdravljenje prekiniti (glejte poglavje 4.5).

#### Sočasna uporaba z mešanimi opioidnimi agonisti/antagonisti

Sočasna uporaba buprenorfina, nalbufina ali pentazocina ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

#### Nenamerna izpostavljenost zaradi prenosa obliža na drugo osebo

Nenameren prenos transdermalnega obliža fentanila na kožo osebe, ki zdravila ne uporablja (predvsem na otroka) med souporabo postelje ali pri tesnem fizičnem stiku z osebo, ki nosi transdermalni obliž, lahko pri osebi, ki transdermalnega obliža ne uporablja, vodi v prevelik odmerek opioida. Bolnikom svetujte, naj v primeru nenamernega prenosa transdermalni obliž obliž takoj odstranijo s kože osebe, ki zdravila ne uporablja (glejte poglavje 4.9).

#### Uporaba pri starejših bolnikih

Podatki iz študij, v katerih so fentanil uporabljali intravensko, kažejo, da imajo starejši bolniki lahko zmanjšan očistek, podaljšan razpolovni čas in so bolj občutljivi na zdravilo kot mlajši bolniki. Če starejši bolniki uporabljajo transdermalne obliže fentanila, jih je treba skrbno opazovati glede znakov zastrupitve s fentanilom in po potrebi zmanjšati odmerek (glejte poglavje 5.2).

#### Prebavila

Opioidi povečajo tonus in zmanjšajo propulzivna krčenja gladkih mišic v prebavilih. Posledično se gastrointestinalni čas prehoda podaljša, kar je lahko vzrok za zaprtje zaradi fentanila. Bolnikom je treba svetovati, kako preprečiti zaprtje; premisliti pa je potrebno tudi o preventivni uporabi odvajal. Posebna pozornost je potrebna pri bolnikih s kroničnim zaprtjem. Če je prisoten paralitični ileus ali sum nanj, je potrebno zdravljenje z zdravilom Fentanil Lek prekiniti.

#### Bolniki z miastenijo gravis

Lahko se pojavijo (mio)klonične reakcije, ki niso posledica epilepsije. Pri zdravljenju bolnikov z miastenijo gravis je potrebna previdnost.

#### Pediatrična populacija

Zdravila Fentanil Lek ne smete uporabljati pri otrocih, ki še niso prejeli opioidov (glejte poglavje 4.2). Obstaja možnost pojava resne ali življenjsko nevarne hipoventilacije, neodvisno od odmerka transdermalnih obližev fentanila.

Transdermalni obliži fentanila niso preučevali pri otrocih, mlajših od 2 let. Zdravilo Fentanil Lek lahko prejemajo samo otroci, stari 2 leti ali več, pri katerih se je že razvila toleranca na opioide (glejte poglavje 4.2).

Da bi pri otrocih preprečili, da bi po nesreči zaužili zdravilo, je potrebna posebna previdnost pri izbiri mesta namestitve transdermalnega obliža s fentanilom (glejte poglavji 4.2 in 6.6) ter redno spremljanje prilepljenosti obliža.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

#### Interakcije, povezane s farmakodinamiko

#### Zdravila z delovanjem na osrednji živčni sistem / zaviralci centralnega živčnega sistema (CŽS), vključno z alkoholom in narkotiki z zaviralnim delovanjem na CŽS

Sočasna uporaba transdermalnih obližev s fentanilom in drugih zdravil z zaviralnim učinkom na osrednji živčni sistem (vključno z benzodiazepini in drugimi sedativi / hipnotiki, opioidi, splošnimi

anestetiki, fenotiazini, pomirjevali, sedativnimi antihistaminiki, alkoholom in narkotiki z zaviralnim delovanjem na CŽS) ali relaksanti skeletnih mišic lahko nesorazmerno poveča zaviralne učinke na CŽS, kot so depresija dihanja, hipotenzija, globoka sedacija, koma ali smrt. Zato sočasna uporaba zgoraj navedenih zdravil zahteva skrbno nego in opazovanje bolnika. Odmerek in trajanje sočasne uporabe morata biti omejena (glejte poglavje 4.4).

#### Zaviralci monoaminooksidaze (zaviralci MAO)

Uporaba transdermalnih obližev fentanila pri bolnikih, ki sočasno jemljejo zaviralce MAO, ni priporočljiva. Poročani so bili primeri hudih in nepredvidljivih interakcij z zaviralci MAO, vključno s povečanimi opioidnimi ali serotoninergičnimi učinki. Zato se zdravila Fentanil Lek ne sme uporabljati še 14 dni po prenehanju zdravljenja z zaviralci MAO.

#### Serotoninergična zdravila

Sočasna uporaba fentanila in serotoninergičnih zdravil kot so SSRI, SNRI ali zaviralci MAO lahko poveča tveganje za pojav potencialno življenjsko nevarnega serotoninškega sindroma (glejte tudi poglavje 4.4).

#### Sočasna uporaba z mešanimi opioidnimi agonisti/antagonisti

Sočasna uporaba buprenorfina, nalbufina ali pentazocina ni priporočljiva. Ta zdravila imajo visoko afiniteto vezave na opioidne receptorje s sorazmerno nizko intrinzično aktivnostjo ter zato delno zmanjšajo analgetični učinek fentanila in lahko povzročijo nastanek odtegnitvenih simptomov pri odvisnikih od opioidov (glejte tudi poglavje 4.4).

#### Interakcije, povezane s farmakokinetiko

##### Zaviralci citokroma P450 3A4 (CYP3A4)

Fentanil je zdravilo z visokim očistkom, ki se hitro in obsežno presnavlja zlasti preko encima CYP3A4.

Sočasna uporaba transdermalnih obližev fentanila z zaviralci citokroma P450 3A4 (CYP3A4) lahko povzroči večje plazemske koncentracije fentanila. To lahko zveča ali podaljša terapevtski učinek fentanila in neželene učinke ter povzroči resno depresijo dihanja. Pričakovati je večji obseg interakcij z močnimi zaviralci CYP3A4 kot s šibkimi ali zmernimi zaviralci CYP3A4. Po sočasni uporabi zaviralcev CYP3A4 in transdermalnega fentanila so poročali so o primerih resne depresije dihanja, vključno s smrtnim primerom po sočasni uporabi z zmernimi zaviralci CYP3A4. Sočasna uporaba zaviralcev CYP3A4 in transdermalnih obližev fentanila ni priporočljiva, razen če je bolnik pod skrbnim nadzorom (glejte poglavje 4.4). Primeri zdravil, ki lahko zvečajo koncentracijo fentanila, vključujejo: amjodaron, cimetidin, klaritromicin, diltiazem, eritromicin, flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, nefazodon, ritonavir, verapamil in vorikonazol (seznam ni popoln).

Po sočasnem dajanju šibkih, zmernih ali močnih zaviralcev CYP3A4 in kratkotrajne uporabe fentanila se je očistek fentanila na splošno zmanjšal za  $\leq 25\%$ , z ritonavirjem (močen zaviralec CYP3A4) pa se je očistek fentanila v povprečju zmanjšal za  $67\%$ . Obseg interakcij zaviralcev CYP3A4 z dolgotrajno transdermalno uporabo fentanila ni znan, je pa lahko večji kot pri kratkotrajni intravenski aplikaciji.

##### Induktorji citokroma P450 3A4 (CYP3A4)

Sočasna uporaba transdermalnega fentanila in induktorjev CYP3A4 lahko povzroči zmanjšanje plazemske koncentracije fentanila in terapevtskega učinka. Pri sočasni uporabi induktorjev CYP3A4 in zdravila Fentanil Lek je priporočljiva previdnost. Morda bo treba prilagoditi odmerek zdravila Fentanil Lek ali preiti na zdravljenje z drugim analgetikom. Ob predvideni ukinitvi sočasnega zdravljenja z induktorji CYP3A4 je potrebno zmanjšati odmerek fentanila in skrbno spremljati bolnika. Učinki induktorja postopoma upadajo in lahko povzročijo zvečanje plazemskih koncentracij fentanila, to pa lahko poveča ali podaljša terapevtski učinek in neželene učinke ter povzroči hudo depresijo dihanja. Dokler ne dosežete stabilnega učinka zdravila, je potrebno nadaljnje skrbno

spremljanje. Primeri zdravil, ki lahko zmanjšajo plazemske koncentracije fentanila vključujejo: karbamazepin, fenobarbital, fenitoin in rimfapicin (ta seznam ni popoln).

#### Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Nosečnost

O uporabi transdermalnih obližev fentanila med nosečnostjo ni dovolj podatkov. Študije na živalih so pokazale nekaj reprodukcijske toksičnosti (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano, čeprav so ugotovili, da fentanil kot intravenski anestetik pri ljudeh med nosečnostjo prehaja skozi placentu. Pri novorojencih žensk, ki so se med nosečnostjo dolgotrajno zdravile s transdermalnimi obliži fentanila, so poročali o odtegnitvenem sindromu. Zdravila Fentanil Lek se ne sme uporabljati med nosečnostjo, če ni nujno potrebno.

Uporaba zdravila Fentanil Lek med porodom ni priporočljiva, ker se fentanil ne sme uporabljati za lajšanje akutnih ali pooperativnih bolečin (glejte poglavje 4.3). Ker fentanil prehaja skozi placentu, bi uporaba zdravila Fentanil Lek med porodom lahko povzročila depresijo dihanja pri novorojencu.

#### Dojenje

Fentanil se izloča v materino mleko in lahko povzroči sedacijo/depresijo dihanja pri dojenčku. Med zdravljenjem z zdravilom Fentanil Lek in vsaj še 72 ur po odstranitvi obliža je dojenje potrebno prekiniti.

#### Plodnost

Kliničnih podatkov o vplivu fentanila na plodnost ni. Nekaj študij pri podganah je pokazalo zmanjšano plodnost in povečano umrljivost zarodkov pri odmerkih, toksičnih za mater (glejte poglavje 5.3).

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Transdermalni obliži fentanila lahko vpliva na mentalne in/ali psihofizične sposobnosti posameznika za opravljanje nalog, ki so lahko nevarne, kot sta vožnja in upravljanje s stroji.

### **4.8 Neželeni učinki**

Varnost transdermalnih obližev fentanila so ocenili pri 1.565 odraslih in 289 pediatričnih preiskovancih, ki so sodelovali v 11 kliničnih študijah (1 dvojno slepa, nadzorovana s placebom, 7 odprtih, nadzorovanih z učinkovino, 3 odprte, nenadzorovane) za zdravljenje kronične maligne ali nemaligne bolečine. Preiskovanci so prejeli najmanj en odmerek fentanila v obliki transdermalnega obliža in posredovali podatke o varnosti. Na osnovi združenih podatkov o varnosti iz teh kliničnih študij so bili najpogosteje poročani neželeni učinki (tj. pojavnost  $\geq 10\%$ ): navzea (35,7 %), bruhanje (23,2 %), zaprtje (23,1 %), somnolenca (15,0 %), omotica (13,1 %) in glavobol (11,8 %).

V preglednici 5 so, vključno z zgornjimi, navedeni neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih študijah in v obdobju trženja transdermalnih obližev fentanila.

V skladu z dogovorom so neželeni učinki opredeljeni po pogostnosti kot: 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). Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih in padajoči resnosti znotraj vsake kategorije pogostnosti.

<b>Preglednica 5: Neželjeni učinki pri odraslih in pediatričnih bolnikih</b>					
<b>Organski sistem</b>	<b>Kategorija pogostnosti</b>				
	<b>Zelo pogosti</b>	<b>Pogosti</b>	<b>Občasni</b>	<b>Redki</b>	<b>Neznana pogostnost</b>
<b>Bolezni imunskega sistema</b>		preobčutljivost			anafilaktični šok, anafilaktična reakcija, anafilaktoidna reakcija
<b>Bolezni endokrinega sistema</b>					pomanjkanje androgenov
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>		anoreksija			
<b>Psihiatrične motnje</b>		nespečnost, depresija, anksioznost, stanje zmedenosti, halucinacije	agitacija, dezorientiranost, evforično razpoloženje		delirij
<b>Bolezni živčevja</b>	somnolenca, omotica, glavobol	tremor, parestezija	hipestezija, konvulzije (vključno z kloničnimi in konvulzijami grand mal), amnezija, zmanjšana stopnja zavesti, izguba zavesti		
<b>Očesne bolezni</b>			zamegljen vid	mioza	
<b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b>		vertigo			
<b>Srčne bolezni</b>		palpitacije, tahikardija	bradikardija, cianoza		
<b>Žilne bolezni</b>		hipertenzija	hipotenzija		
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>		dispneja	depresija dihanja, dihalna stiska	apneja, hipoventilacija	bradipneja
<b>Bolezni prebavil</b>	navzea, bruhanje, zaprtje	driska, suha usta, bolečine v trebuhu, bolečine v zgornjem delu trebuha, dispepsija	ileus	subileus	

<b>Preglednica 5: Neželeni učinki pri odraslih in pediatričnih bolnikih</b>					
<b>Organski sistem</b>	<b>Kategorija pogostnosti</b>				
	<b>Zelo pogosti</b>	<b>Pogosti</b>	<b>Občasni</b>	<b>Redki</b>	<b>Neznana pogostnost</b>
<b>Bolezni kože in podkožja</b>		povečano potenje, pruritus, izpuščaji, eritem	ekcem, alergijski dermatitis, bolezni kože, dermatitis, kontaktni dermatitis		
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>		mišični krči	trzanje mišic		
<b>Bolezni sečil</b>		zastoj urina			
<b>Motnje reprodukcije in dojk</b>			motnje erekcije, motnje v spolnosti		
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>		utrujenost, periferni edem, astenija, splošno slabo počutje, občutek hladu	reakcija na mestu aplikacije, gripi podobni simptomi, občutek spremenjene telesne temperature, preobčutljivost na mestu namestitve, sindrom odtegnitve zdravila, pireksija*	dermatitis na mestu namestitve, ekcem na mestu namestitve	

\* dodeljena pogostnost (občasni) temelji na analizi pogostnosti, v katero so vključili samo odrasle in pediatrične preiskovance z bolečinami, ki niso bile povezane z rakavimi obolenji.

### Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost transdermalnih obližev fentanila so ocenili pri 289 pediatričnih preiskovancih (< 18 let), ki so sodelovali v 3 kliničnih študijah obvladovanja kronične ali neprestane bolečine rakavega ali nerakavega izvora. Ti preiskovanci so prejeli najmanj en odmerek transdermalnih obližev fentanila in posredovali podatke o varnosti (glejte poglavje 5.1).

Varnostni profil neželenih učinkov je bil pri otrocih in mladostnikih, ki so prejeli transdermalne obliže fentanila, podoben kot pri odraslih. Razen pričakovanega tveganja ob uporabi opioidov za lajšanje bolečin, povezanih z resno boleznijo, v pediatrični populaciji niso opazili nobenega drugega tveganja. Pri predpisani uporabi transdermalnih obližev fentanila pri otrocih, starejših od 2 let, ni nobenih specifičnih tveganj, povezanih s pediatrično populacijo.

Na osnovi združenih podatkov o varnosti iz teh 3 kliničnih študij pri pediatričnih preiskovancih, so bili najpogosteje poročani neželeni učinki (pojavnost  $\geq 10\%$ ) bruhanje (33,9 %), navzea (23,5 %), glavobol (16,3 %), zaprtje (13,5 %), driska (12,8 %) in srbenje (12,8 %).

Pri dolgotrajni uporabi transdermalnih obližev fentanila se lahko pojavijo toleranca, fizična in psihična odvisnost (glejte poglavje 4.4).

Simptomi odtegnitve opioidov (kot so navzea, bruhanje, driska, anksioznost, drgetanje) se lahko pojavijo pri posameznih bolnikih, ki preidejo s prejšnjega opioidnega analgetika na transdermalne obliže fentanila ali če zdravljenje nenadno prekinemo (glejte poglavje 4.2).

Če so matere med nosečnostjo dolgo časa jemale fentanil, so pri novorojencih zelo redko poročali o odtegnitvenem sindromu (glejte poglavje 4.6).

Pri sočasni uporabi fentanila in močno serotoninergičnih zdravil (glejte poglavji 4.4 in 4.5) so poročali o primerih serotoninškega sindroma.

V zelo redkih primerih lahko rafinirano sojino olje povzroči alergijske reakcije.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

### Simptomi in znaki

Znaki prevelikega odmerjanja fentanila so posledica njegovih njegovih farmakoloških učinkov; najresnejši med njimi je depresija dihanja.

### Zdravljenje

Za obvladovanje depresije dihanja je potrebno takojšnje ukrepanje, kar vključuje odstranitev transdermalnega obliža fentanila in telesno ali besedno stimulacijo bolnika. Tem ukrepom lahko sledi uporaba specifičnega opioidnega antagonist, kot je nalokson. Depresija dihanja po prevelikem odmerjanju lahko traja dalj časa kot delovanje opioidnega antagonist. Presledek med odmerki intravenskega antagonist je treba skrbno izbrati, ker obstaja možnost renarkotizacije po odstranitvi obliža. Potrebni je lahko več injekcij ali stalna infuzija naloksona. Odprava narkotičnega učinka lahko povzroči akuten pojav bolečine in sproščanje kateholaminov.

Če klinične okoliščine to zahtevajo, je treba zagotoviti in vzdrževati prehodnost dihalnih poti, lahko z orofaringealnim ali endotrahealnim tubusom; po potrebi dodajati kisik in zagotoviti asistirano ali kontrolirano ventilacijo. Vzdrževati je treba ustrezno telesno temperaturo in vnos tekočin.

Če se pojavi huda ali trdovratna hipotenzija, je treba upoštevati možnost hipovolemije in stanje obvladati z ustreznim parenteralnim dovajanjem tekočin.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: analgetiki, opioidi; derivati fenilpiperidina

Oznaka ATC: N02AB03

### Mehanizem delovanja

Fentanil je opioidni analgetik, ki se veže predvsem na  $\mu$ -opioidne receptorje. Njegova glavna terapevtska učinka sta analgezija in sedacija.

### Pediatrična populacija

Varnost transdermalnih obližev fentanila so ocenili v 3 odprtih študijah pri 289 pediatričnih preiskovancih s kroničnimi bolečinami, starih od 2 do 17 let. Osemdeset otrok je bilo starih 2 do 6 let. Izmed 289 vključenih preiskovancev, vključenih v te 3 študije, je 110 preiskovancev zdravljenje začelo s transdermalnimi obliži fentanila v odmerku 12,5 mikrogramov/h. Od teh 110 bolnikov jih je 23 (20,9 %) predhodno prejelo odmerek opioida, ki ustreza < 30 mg peroralnega morfina na dan, 66 (60 %) jih je prejelo odmerek opioida, ki ustreza 30 do 44 mg peroralnega morfina na dan in 12 (10,9 %) jih je prejelo odmerek opioida, ki ustreza najmanj 45 mg peroralnega morfina na dan (za 9 [8,2 %] preiskovancev pa ni dostopnih podatkov). Ostalih 179 preiskovancev je prejelo začetne odmerke 25 mikrogramov/h ali večje, 174 (97,2 %) jih je predhodno prejelo odmerek opioida, ki ustreza vsaj 45 mg peroralnega morfina na dan. Izmed ostalih 5 preiskovancev z začetnim odmerkom vsaj 25 mikrogramov/h, ki so predhodno prejeli odmerek opioida, ki ustreza < 45 mg peroralnega morfina na dan, je 1 (0,6 %) predhodno prejel odmerek opioida, ki ustreza < 30 mg peroralnega morfina na dan, 4 (2,2 %) pa so prejeli odmerek opioida, ki ustreza 30 do 44 mg peroralnega morfina na dan (glejte poglavje 4.8).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

Zdravilo Fentanil Lek zagotavlja 72-urno kontinuirano sistemsko preskrbo s fentanilom. Po namestitvi transdermalnega obliža s fentanilom koža pod njim absorbira fentanil in depo fentanila je koncentriran v zgornjih plasteh kože. Takrat postane fentanil dostopen sistemskemu krvnemu obtoku. Polimerni matriks in difuzija fentanila skozi kožo omogočata sproščanje z razmeroma enakomerno hitrostjo. Koncentracijski gradient med sistemom obliža in manjšo koncentracijo v koži povzroči sproščanje učinkovine. Povprečna biološka uporabnost fentanila po aplikaciji transdermalnega obliža je 92 %.

Po začetni aplikaciji zdravila Fentanil Lek serumske koncentracije fentanila postopno naraščajo, se po približno 12-24 urah ustalijo in nato ostanejo sorazmerno konstantne do 72 ur po aplikaciji. Do konca druge 72 urne aplikacije je doseženo dinamično ravnovesje, ki se nato vzdržuje pri nadaljnjih uporabah obližev enake velikosti.

Zaradi akumulacije sta vrednosti AUC in C<sub>max</sub> med celotnim intervalom odmerjanja v dinamičnem ravnovesju približno za 40 % večji kot po enkratni aplikaciji. Bolniki dosežejo in obdržijo serumske koncentracije v dinamičnem ravnovesju, ki so določene z individualno variabilnostjo v prepustnosti kože in telesnim očistkom fentanila. Opažali so velike razlike v plazemskih koncentracijah med posamezniki.

Farmakokinetični model je pokazal, da se serumske koncentracije fentanila lahko zvečajo za 14 % (v razponu 0-26 %), če se nov obliž namesti po 24 urah in ne po 72 urah, kot je priporočljivo.

Porast temperature v koži lahko zveča absorpcijo transdermalno uporabljenega fentanila (glejte poglavje 4.4). Zvišanje temperature v koži zaradi ogrevalne blazine (na nizki jakosti) na mestu sistema transdermalnega obliža s fentanilom v prvih 10 urah v enkratni aplikaciji zveča povprečno AUC fentanila za 2,2-krat, povprečne koncentracije ob koncu aplikacije toplote pa za 61 %.

### Porazdelitev

Fentanil se hitro porazdeli med različna tkiva in organe, kar kaže velik volumen porazdelitve (3 do 10 l/kg pri bolnikih po intravenskem odmerjanju). Fentanil se akumulira v skeletnih mišicah in maščobi ter se počasi sprošča v kri.

V študiji pri bolnikih z rakom, ki so prejeli fentanil transdermalno, je bila povprečna vezava na plazemske beljakovine 95 % (od 77 do 100 %). Fentanil zlahka prehaja skozi krvno-možgansko bariero. Prehaja tudi skozi placento in se izloča z materinim mlekom.

#### Biotransformacija

Fentanil ima velik očistek, se hitro in obsežno presnavlja v jetrih, predvsem s CYP3A4. Glavni presnovek norfentanil in ostali presnovki niso aktivni. Transdermalno vnešeni fentanil se v koži ne presnavlja. To so ugotovili v testu na humanih keratinocitih in v kliničnih študijah, v katerih je 92 % odmerka, sproščenega iz obliža v sistemski krvni obtok, predstavljal nespremenjeni fentanil.

#### Izločanje

Po 72 urni aplikaciji je povprečni razpolovni čas 20-27 ur. Zaradi kontinuirane absorpcije fentanila skozi depo v koži je po odstranitvi obliža razpolovni čas fentanila (transdermalna uporaba) okrog 2- do 3-krat daljši v primerjavi z intravenskim injiciranjem.

Po intravenskem injiciranju so bile skupne povprečne vrednosti očistka fentanila med študijami v splošnem med 34 in 66 l/h.

Znotraj 72 ur po i.v. injiciranju fentanila, se približno 75 % odmerka fentanila izloči z urinom in približno 9 % z blatom. Sekrecija poteka predvsem v obliki presnovkov, manj kot 10 % zdravilne učinkovine se izloči nespremenjene.

#### Linearnost/nelinearnost

Serumske koncentracije fentanila so proporcionalne velikosti transdermalnega obliža Fentanil Lek. Farmakokinetika transdermalnega fentanila se s ponavljajočimi aplikacijami ne spremeni.

#### Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

V farmakokinetiki fentanila, v razmerju med koncentracijami fentanila ter terapevtskimi in neželenimi učinki in v toleranci na opioide so velike razlike med preiskovanci. Minimalne učinkovite koncentracije fentanila so odvisne od intenzitete bolečine in predhodne uporabe opioidov. Tako minimalna učinkovita koncentracija kot tudi toksična koncentracija s toleranco naraščata. Zaradi tega optimalne terapevtske koncentracije ne moremo določiti. Prilagajanje odmerka fentanila pri vsakem posameznem bolniku mora temeljiti na njegovem odzivu in stopnji tolerance. Po aplikaciji prvega obliža in po zvečanju odmerka je treba upoštevati 12- do 24-urni čas do nastopa polnega učinka.

#### Posebne skupine bolnikov

##### *Starejši*

Podatki iz študij z intravensko injiciranim fentanilom kažejo, da imajo starejši bolniki lahko zmanjšan očistek, podaljšan razpolovni čas in so lahko bolj občutljivi na zdravilo v primerjavi z mlajšimi bolniki. Študija s transdermalnimi obliži fentanila je pokazala, da v farmakokinetiki fentanila pri zdravih starejših in zdravih mlajših preiskovancih ni statistično značilnih razlik, kljub temu, da so največje serumske koncentracije fentanila pri starejših manjše in povprečni razpolovni čas podaljšan na približno 34 ur. Starejše bolnike je treba skrbno opazovati glede znakov toksičnosti fentanila in po potrebi zmanjšati odmerek (glejte poglavje 4.4).

##### *Okvara ledvic*

Vpliv okvare ledvic na farmakokinetiko fentanila je majhen, ker se nespremenjen fentanil izloča z urinom v manj kot 10 %, aktivni presnovki, ki bi se izločali preko ledvic, pa niso znani. Ker pa vpliva okvare ledvic na farmakokinetiko fentanila niso ocenili, je priporočljiva previdnost (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

##### *Okvara jeter*

Bolnike z okvaro ledvic je treba skrbno spremljati glede znakov toksičnosti fentanila in, če je potrebno, zmanjšati odmerek zdravila Fentanil Lek (glejte poglavje 4.4). Podatki o bolnikih s cirozo in simulirani podatki pri preiskovancih z različnimi stopnjami okvare jeter, zdravljenih s transdermalnim

fentanilom, kažejo, da so lahko koncentracije fentanila zvečane, očistek fentanila pa zmanjšan v primerjavi s preiskovanci z normalnim delovanjem jeter. Simulacije kažejo, da bi bila AUC bolnikov z okvaro jeter Child-Pugh razreda B (stopnja Child-Pugh = 8) v stanju dinamičnega ravnovesja približno 1,36-krat večja v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem jeter (razred A, stopnja Child-Pugh = 5,5). Za bolnike z okvaro jeter razreda C (stopnja Child-Pugh = 12,5), rezultati kažejo, da se koncentracije fentanila akumulirajo z vsako aplikacijo, tako da imajo ti bolniki približno 3,72-krat večjo AUC v stanju dinamičnega ravnovesja.

#### *Pediatrična populacija*

Koncentracije fentanila so merili pri več kot 250 otrocih, starih od 2 do 17 let, katerim so namestili obliže s fentanilom v jakostih od 12,5 do 300 mikrogramov/h. Očistek (l/h/kg), ob upoštevanju telesne mase, je približno 80 % večji pri otrocih, starih 2 do 5 let, in za 25 % večji pri otrocih, starih 6 do 10 let, kot pri otrocih, starih 11 do 16 let, pri katerih se pričakuje podoben očistek kot pri odraslih. Ta ugotovitev je bila upoštevana pri določanju priporočil za odmerjanje pri pediatričnih bolnikih (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Neklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Standardne študije reproduktivne in razvojne toksičnosti so opravili s parenteralnim dajanjem fentanila. V študiji na podganah fentanil ni vplival na plodnost samcev. Nekatere študije na podganjih samicah so pokazale zmanjšano plodnost in povečano umrljivost zarodkov.

Učinki na zarodek so nastopili zaradi toksičnosti za mater, torej ni šlo za neposredne učinke zdravilne učinkovine na razvijajoči se zarodek. V študijah na dveh živalskih vrstah (podgane in kunci) ni bilo nobenih znakov teratogenih učinkov. V študiji pre- in postnatalnega razvoja je bila stopnja preživetja mladičev pomembno zmanjšana pri odmerkih, ki so nekoliko zmanjšali telesno maso samice. Ta učinek bi lahko bil posledica spremenjene nege mladičev s strani samice ali neposrednega učinka fentanila na mladiče. Vpliva na somatski razvoj in vedenje potomcev niso opazili.

Rezultati testiranja mutagenosti na bakterijah in glodalcih so bili negativni. Fentanil je povzročil mutagene učinke na sesalskih celicah in vitro, podobno kot drugi opioidni analgetiki. Tveganje mutagenih učinkov se zdi pri uporabi terapevtskih odmerkov malo verjetno, saj so se učinki pojavili samo pri velikih koncentracijah.

V študiji kancerogenosti (dnevne podkožne injekcije fentanilijevega klorida v obdobju dveh let pri podganah Sprague Dawley) ni bilo ugotovitev, ki bi kazale na onkogeni potencial.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

Zaščitna plast:

silikonizirana folija iz poli(etilen tereftalata).

Samolepljiva ogrodna plast:

hidrogenirana kolofonija,

poli(2-etilheksil akrilat-kovinilacetat),

rafinirano sojino olje.

Za vodo nepropustna zaščitna plast:

folija iz poli(etilen tereftalata),

črnilo za tiskanje.

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti.

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v originalni ovojnini.

## **6.5 Vrsta obojnine in vsebina**

Transdermalni obliži so pakirani posamično v vrečice iz papirja/PE/Alu/PE. Pakiranje s 3, 5, 7, 10, 14, 16 in 20 transdermalnimi obliži.

V pakiranju za bolnišnice je 5 transdermalnih obližev.  
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Uporabljene obliže je treba najprej prepogniti, tako da se lepilna plast zlepi, in šele nato varno zavreči. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija.

## **8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/07/00564/001-032

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve pridobitve: 16.03.2007  
Datum zadnjega podaljšanja: 27.10.2011

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

7. 5. 2019